

**DER EINFLUSS DER SPLENEKTOMIE
AUF DIE IMMUNKOMPETENTEN ZELLEN IM
PERIPHEREN BLUT VON MAGENKARZINOM-PATIENTEN**

JÖRGEN SCHREINER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0120

AUS DEM INSTITUT FÜR CHIRURGISCHE FORSCHUNG
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORSTAND : PROF. DR. DR. H. C. W. BRENDL

DER EINFLUSS DER SPLENEKTOMIE AUF DIE IMMUNKOMPETENTEN

ZELLEN IM PERIPHEREN BLUT VON MAGENKARZINOM-PATIENTEN

DISSERTATION
ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
JÜRGEN SCHREINER

AUS
MÜNCHEN

JAHR

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. C. Hammer

1. Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Riethmüller

2. Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-J. Kolb

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Christian Lersch

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 10. 1986

Meinen Eltern

Für Eva

INHALTSVERZEICHNIS

=====

	Seite
A. EINLEITUNG	1
I. Funktionen der Milz	1
II. Splenektomie beim Magenkarzinom	3
III. Fragestellung	5
B. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	6
I. Patientengut	6
1. Auswahlkriterien	6
2. Randomisierung	7
3. Alter, Geschlecht	7
4. Histopathologische Typen, Histopathologische Differenzierungsgrade, Tumorstadien, Tumorlokalisationen der Magenkarzinome	8
5. Operationstechnik	10
II. Material und Methoden	11
1. Material	11
a) Vollblut	11
b) Milzgewebe	12
c) Feinnadelbiopsie	12
2. Methoden	12
a) Leukozytenzahl, Differentialblutbild	12
b) Mononukleäres Konzentrat, Zytozentrifugenpräparate	13

	Seite
c) Monoklonale Antikörper	14
d) Immunfluoreszenz	15
3. Auswertung	15
a) Absolute Zellzahlen	15
b) Statistik	17
C. ERGEBNISSE	18
I. Überlebenszeit	18
II. Komplikationsrate, Letalität	20
III. Ausstriche, Leukozytenzahlen	21
1. Lymphozyten	22
a) Gesamt-T-Zellen (T3)	23
b) Helfer-, Inducer-T-Zellen (T4)	24
c) Suppressor-, Zytotoxische T-Zellen (T8)	24
d) B-Zellen (Ia)	24
e) Nachuntersuchungen	24
2. Polymorphkernige Leukozyten und Monozyten	25
IV. Randomisierung	26
V. Milzgewebe, Feinnadelaspirationszytologie	27
1. Milzlymphozyten	27
2. Mononukleäre Zellen in Feinnadelaspiraten	29

	Seite
D. DISKUSSION	33
I. Überlebenszeit	33
II. Komplikationsrate, Letalität	43
III. Zelluläre und humorale Veränderungen im peripheren Blut	47
1. Leukozytenzahlen	47
2. Lymphozyten	48
3. Polymorphkernige Leukozyten (PMN)	54
4. Monozyten	57
5. Überblick	57
IV. Milzlymphozyten - Phänotypen	59
V. Feinnadelaspirationszytologie	61
E. ZUSAMMENFASSUNG	65
F. BISHOR VERÖFFENTLICHTE TEILASPEKTE VOR- LIEGENDER ARBEIT	67
G. LITERATURVERZEICHNIS	68

ANHANG

ABKÜRZUNGEN

=====

ADCC	Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter, 10^{-2} m
FNB	Feinnadelbiopsie
IU	Internationale Einheit
g	Gramm, 10^{-3} kg
Gx	Gastrektomie
GxSx	Gastrektomie und Splenektomie oder "kombinierte Splenektomie"
min	Minute
ml	Milliliter, 10^{-3} l
µl	Mikroliter, 10^{-6} l
PMN	Polymorphkernige Leukozyten
PHA	Phytohämagglutinin
PPD	Purified Protein Derivate
PWM	Pokeweed Mitogen
pOP	postoperativ
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
WBC	Leukozytenzahl

A. EINLEITUNG
=====

I. Funktionen der Milz

Die Milz, lange Zeit unbeachtet — Galenos von Pergamon (129-201 n.Chr.) bezeichnete sie als das "Organon plenum mysterii" (80) — und auch ihre Funktionen wurden bis in unser Jahrhundert in ihrer Bedeutung nicht erkannt. Galen vermutete in ihr den Abbauort von Blutbestandteilen und den Ursprung der "schwarzen Galle" (80). Im Jahre 1549 wurde in Neapel erstmals eine Splenektomie erfolgreich ausgeführt — von Leonardo Fiovaranti in "Il Tesoro della Vita Humana" (25) eindrucksvoll beschrieben. Bis ins 20. Jahrhundert hinein galt die Milz als entbehrlich. Die Frage "este igitur splenatam necessarius" (2) deutet jedoch darauf hin, daß es bereits im 18. Jahrhundert Überlegungen gab, ob die Milz nicht doch fundamentale Aufgaben im Organismus wahrnehmen könnte. King und Schumacher (38) gelang es 1952 erstmals, einen Zusammenhang zwischen Splenektomie und schwerer Infektion bei Kindern aufzuzeigen. Wir wissen heute, daß der Milz, als Teil des retikulo-endothelialen Systems, einige Schlüsselfunktionen zukommen. In den großen Kreislauf des Menschen direkt eingeschaltet, dient sie der Elimination von Fremdpartikeln, Bakterien und überalterten Blutzellen (Filterfunktion) (28, 61, 82). Gleichzei-

tig ist die Milz an der humoralen und zellulären Immunantwort auf Antigenstimulation beteiligt. Sie soll Produktionsstätte von Lymphozyten und Monozyten sein (28, 61, 82, 89).

Die Splenektomie wird z.B. bei M. Hodgkin häufig aus diagnostischen und bei Milzruptur, Anämie, Magenkarzinom und M. Hodgkin aus therapeutischen Gründen vorgenommen. Bei Eingriffen an Magen, Darm und Pankreas ist die Milzextirpation meist operationstechnisch unumgänglich. Nach solchen Operationen wurde jedoch offensichtlich, daß die Splenektomie nicht immer zum Vorteil der Patienten war. Viele Autoren fanden nach Entfernung der Milz eine höhere postoperative Komplikationsrate und langfristig eine gesteigerte Anfälligkeit für fulminante Infektionen (17, 18, 52). Diese Befunde gaben Anlaß dazu, die Indikation zur Milzextirpation erneut zu überdenken. Das Ziel neuer wissenschaftlicher Untersuchungen war es, die Struktur und die immunologischen Funktionen der Milz grundsätzlich zu erforschen.

In zahlreichen Tierexperimenten zeigte sich, daß die Splenektomie einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum maligner Tumoren haben kann (51), d.h., daß die Milz unter bestimmten Voraussetzungen eine Tumorprogredienz verursacht. Dieses Phänomen wurde entweder auf einen immunsuppressiven Mechanismus humoraler Genese (27, 29, 30) oder auf Funktionen und Interaktionen der zellulä-

ren Bestandteile ihres Gewebes, hier insbesondere der T-Suppressorlymphozyten (45, 46, 54, 60, 94) zurückgeführt. Auch beim Menschen wurden in der Milz T-Suppressorzellen (74) und speziell bei Patienten mit Magenkarzinomen von Milzzellen produzierte immunsuppressive Mediatoren (36) beschrieben.

II. Splenektomie beim Magenkarzinom

Die Inzidenz des Magenkarzinoms ist weltweit rückläufig (6, 21). Während in Japan die Inzidenz 52,3 (Todesfälle/100.000 Einwohner) beträgt, wird sie in der Bundesrepublik Deutschland für Männer mit 25,0 und für Frauen mit 10,0 angegeben (6). Seit 20 Jahren ist das Magenkarzinom in Deutschland nicht mehr die Krebstodesursache Nr. 1: dennoch ist sie bei Männern die zweit- und bei Frauen die dritthäufigste tödlich verlaufende maligne Erkrankung.

Nach den Karzinomen von Lunge, Ösophagus und Pankreas hat das Magenkarzinom die schlechteste 5-Jahres-Überlebenszeit (6).

Aus diesen epidemiologischen Daten wird ersichtlich, daß nicht nur der Prävention und Früherkennung dieses Malignoms, sondern auch der Therapie besondere Bedeutung beigemessen werden muß. Erstmals 1977 beschrieben Orita et al. (60), daß die Resektion der Milz gleichzeitig

mit der Gastrektomie bei Patienten mit Magenkarzinomen die Prognose verbesserte. Dieser Arbeit folgten weitere Publikationen anderer japanischer Autoren - in Japan ist das Magenkarzinom die häufigste bösartige Erkrankung (21) - die sich mit den Auswirkungen der Milzresektion beschäftigten. Allerdings waren die Ergebnisse, was die Überlebenszeiten und den Immunstatus der Patienten nach der Operation betraf, sehr widersprüchlich (39, 40, 57, 58, 60, 78, 85, 86, 90, 99).

Aufgrund dieser konträren Befunde sollten in einer randomisierten Studie an Magenkarzinompatienten - die entweder gastrektomiert oder gastrektomiert und splenektomiert wurden - mögliche postoperative zelluläre Veränderungen im peripheren Blut erfaßt werden. Mit monoklonalen Antikörpern sollten die Lymphozyten und ihre Subpopulationen qualitativ und quantitativ unterschieden werden. Zusätzliche Aufgabenstellungen waren die Untersuchung des Milzgewebes der Patienten auf das Lymphozytenverteilungsmuster hin und eine Feinnadelaspirationszytologie der Milz. Klinische Parameter waren die Überlebenszeit und die postoperative Komplikationsrate der Patienten.

III. Fragestellung

Diese Untersuchungen sollten Antwort auf folgende Fragen geben:

- 1) Gibt es im postoperativen Verlauf nach Splenektomie und/oder Gastrektomie Unterschiede im Verhalten immunkompetenter Zellen im peripheren Blut?
- 2) Lassen diese etwaigen Unterschiede Zusammenhänge mit der Überlebenszeit und Komplikationsrate der Patienten erkennen?
- 3) Unterscheiden sich die Milzlymphozyten der Karzinompatienten von denen von Organspendern?
- 4) Ist die Feinnadelaspirationszytologie ein zuverlässiges Verfahren zur Analyse immunkompetenter Zellen?

B. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN =====

I. Patientengut

Von November 1982 bis Januar 1985 wurde der postoperative Verlauf von Magenkarzinompatienten der Chirurgischen Klinik am Klinikum Großhadern beobachtet.

Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt der operierten Patienten betrug 14 Tage.

1. Auswahlkriterien

Für die Zulassung der Patienten in die Studie bedurfte es einiger Voraussetzungen:

Die Patienten durften weder am Magen voroperiert noch wegen des Karzinoms vorbehandelt (Chemotherapie, Radio) worden sein. Nur Patienten mit totalen Gastrektomien oder Gastrektomien und Splenektomien (im übrigen auch als kombinierte Splenektomien bezeichnet) wurden ausgewählt.

Aufgrund dieser Bedingungen wurden 102 Patienten erfaßt. Davon waren 37 gastrektomiert und 65 kombiniert splenektomiert.

2. Randomisierung

50 der 102 Magenkarzinompatienten wurden streng nach der Art des Operationsverfahrens in Gruppen mit Gastrektomie oder Gastrektomie und Splenektomie randomisiert. Bei den übrigen 52 Patienten ließ der chirurgische Eingriff die Randomisierung nicht zu. Die 50 Patienten gliederten sich in 32 gastrektomierte und 20 gastrektomierte und splenektomierte Patienten auf.

3. Alter, Geschlecht

Beide Patientengruppen waren hinsichtlich ihrer Altersverteilung miteinander vergleichbar. Das Durchschnittsalter der gastrektomierten Patienten war $60,9 \pm 10,3$ Jahre, das der gastrektomierten und splenektomierten $62,5 \pm 10,3$ Jahre. In der gastrektomierten Gruppe waren 22 Patienten (59,5 %) männlichen und 15 (33,8 %) weiblichen Geschlechts. Demgegenüber befanden sich in der kombiniert splenektomierten Gruppe 42 (65,6 %) männliche und 22 (34,4 %) weibliche Patienten.

4. Histopathologische Typen, histopathologische Differenzierungsgrade, Tumorstadien, Tumorlokalisationen der Magenkarzinome

Die histopathologische Einteilung der Karzinomtypen ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Histopathologische Einteilung der Magenkarzinomtypen (n=102)

Karzinom	GX (n=37)	GXSX (n=65)
Adeno-	5 (13,5 %)	22 (33,8 %)
Tubuläres	2 (5,4 %)	8 (12,3 %)
Pappiläres	5 (13,5 %)	6 (9,2 %)
Mucinöses	6 (16,2 %)	12 (18,5 %)
Siegelring-	9 (24,3 %)	10 (15,4 %)
nicht klassifizierbar	10 (27,0 %)	7 (10,8 %)

Die histopathologischen Differenzierungsgrade der Karzinome (grading) wurden gemäß der Klassifikation der UICC (93) in hochdifferenziert (G1), mäßig differenziert (G2) und gering differenziert bzw. anaplastisch (G3) unterschieden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Histologische Differenzierungsgrade der Magenkarzinome (n=102)

Differenzierungs- grade	GX (n=37)	GXSX (n=65)
Hochgradig (G1)	1 (2,7 %)	3 (4,6 %)
Mittelgradig (G2)	4 (10,8 %)	17 (26,2 %)
Geringgradig (G3)	31 (83,3 %)	42 (64,6 %)
Keine Angabe	1 (2,7 %)	3 (4,6 %)

Die Einteilung in Tumorstadien (staging) wurde entsprechend der Klassifikation der UICC (92) vorgenommen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Magenkarzinome (n=102)

	GX (n=37)	GXSX (n=65)
Stadium I	6 (16,5 %)	8 (12,3 %)
Stadium II	8 (21,6 %)	13 (20,0 %)
Stadium III	6 (16,5 %)	21 (32,3 %)
Stadium IV	15 (40,5 %)	22 (30,8 %)
Keine Angabe	2 (7,4 %)	1 (6,5 %)

Die Lokalisationen der Tumoren sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Lokalisationen der Magenkarzinome (n=102)

	GX (n=37)	GXSX (n=65)
Oberes Drittel	10 (27 %)	21 (33,3 %)
Mittleres Drittel	14 (38 %)	28 (43,1 %)
Unteres Drittel	6 (16,2 %)	7 (10,8 %)
Ganzer Magen	4 (10,8 %)	2 (3,1 %)
Keine Angabe	3 (8,1 %)	7 (10,8 %)

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich der Histologie des Magenkarzinoms, der Tumorstadien und der Tumorlokalisationen war nicht vorhanden.

5. Operationstechnik

Alle Patienten wurden nach der gleichen Methode operiert. Es wurde eine abdominelle Gastrektomie und eine Ösophagojejunostomie nach Seo-Roux durchgeführt (27). Die obere Anastomose erfolgte maschinell mittels eines Staplers.

Bei 65 Patienten wurde die Milz mit entfernt.

II. Material und Methoden

1. Material

a) Vollblut

Präoperativ und am 3., 5., 7., 11. und 14. Tag nach Operation wurden morgens (7.30 - 10.00 Uhr) aus der Vena cubitalis oder dem Zentralen Venenkatheter 10 ml heparinisierten (100 IU/ml) Bluts entnommen. Die Blutproben trafen ungefähr 30 - 40 min nach Blutabnahme im Labor ein.

Nach Entlassung aus stationärer Behandlung wurde den Patienten jedesmal dann Blut entnommen, wenn sie zur Tumornachsorge (nach 3, 6, 9, 12 Monaten usw.) oder aus sonstigen Gründen die Chirurgische Poliklinik des Klinikums Großhadern aufsuchten.

b) Milzgewebe

Unmittelbar nach Milzextirpation wurde dem Organ noch im Operationssaal ein keilförmiges Gewebestück (ca.

2 x 1 cm) steril entnommen und in Hankscher Lösung¹⁾ kurzfristig konserviert. Das Gewebe der Organspender wurde nicht später als 8 Std. nach Resektion untersucht.

c) Feinnadelbiopsien

Die Milz wurde bei eröffnetem Abdomen unter Sicht mit Hilfe einer 10 ml-Spritze²⁾ (5 ml Hanksche Lösung, 100 IU/ml Heparin) und einer Spinalnadel³⁾ biopsiert (33, 34). Erst nach der Feinnadelaspiration wurden die Blutgefäße der Milz ligiert.

2. Methoden

a) Leukozytenzahl, Differentialblutbild

500 µl des heparinisierten Bluts wurden dazu verwendet, einen Ausstrich anzufertigen und die Leukozytenzahl⁴⁾ zu bestimmen.

1) Apotheke der Klinischen Universitätsanstalten München

2) Luer, Braun-Melsungen

3) Spinale-Kanüle 90-5 25G 3 $\frac{1}{2}$, Becton Dickinson Espana S.A., San Augustin de Guadalix, Spanien

4) Hematology Analysers, Clay Adams Laboratory Instrumentation, Parsippany, USA

Der Ausstrich wurde nach Pappenheim¹⁾ gefärbt und unter dem Lichtmikroskop²⁾ differenziert.

b) Mononukleäres Konzentrat, Zytozentrifugenpräparate

Das heparinisierte Blut wurde über Ficoll-Isopaque³⁾ der Dichte $1,077 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ geschichtet und 20 min bei Raumtemperatur mit 3000 rpm⁴⁾ zentrifugiert. Der Ring, bestehend aus mononukleären Zellen, wurde abgehoben und in Hankscher Lösung resuspendiert. Die Zellen wurden 2x mit Hankscher Lösung gewaschen (1600 rpm, 10 min) und anschließend 100 μm der Zellsuspension (1×10^6 Zellen/ml) mittels einer Zytozentrifuge⁵⁾ auf Objektträger gebracht. Diese wurden ebenfalls nach Pappenheim gefärbt und unter dem Mikroskop morphologisch differenziert.

Das Milzgewebe wurde mechanisch zerkleinert, die Zellsuspension mit Hankscher Lösung verdünnt und durch Mullkompressen gesiebt. Die Einzelzellsuspension wurde über Ficoll-Isopaque der Dichte $1,077 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ geschichtet. Mit dem Material der Feinnadelbiopsie wurde, bis auf den

1) May-Grünwald-Giemsa Lösung, Merck, Darmstadt

2) Mikroskop Standard, Carl Zeiss, Oberkochen, 800fache Vergrößerung

3) Apotheke der Klinischen Universitätsanstalten München

4) Hettich Rotunda K oder S, Hettich, Tuttlingen

5) Cytospin 2, Shandon, England

Schritt der Zerkleinerung, auf gleiche Weise verfahren. Die mononukleären Konzentrate wurden wie das des Bluts gewonnen, Zytozentrifugenpräparate wurden angefertigt.

c) Monoklonale Antikörper

Die mononukleären Zellen aus heparinisiertem Vollblut, Milzgewebe und Feinnadelbiopsiematerial wurden in Zentrifugenröhrchen mit gegen T- und B-Zellen gerichteten Antikörpern bei 4°C für 60 min inkubiert. Dabei markierte der monoklonale Antikörper OKT3 alle peripheren T-Lymphozyten (T3), während OKT4 die Helfer-, Inducer-T-Lymphozyten (T4) und OKT8 die Suppressor-, Zytotoxischen T-Zellen (T8) erfaßte (66, 67, 68, 69). B-Lymphozyten wurden durch Antikörper des Klons 5202¹⁾ gegen Ia-Oberflächenantigene markiert. Nach Waschen mit Hankscher Lösung (1300 rpm, 5 min) wurden die Zellsuspensionen mit einem FITC konjugierten Anti-IgG-Antikörper²⁾ bei 4°C für weitere 60 min inkubiert. Durch nochmaliges Waschen (1300 rpm, 5 min) wurde der überschüssige Antikörper entfernt.

1) OY Medix, Ab., Helsinki, Finnland

2) Tago Inc., Burlingame, USA

d) Immunfluoreszenz

Die Antikörper-markierten mononukleären Konzentrate wurden unter einem Fluoreszenzmikroskop¹⁾ betrachtet. Es wurden jeweils 100 Zellen ausgezählt.

3. Auswertung

a) Absolute Zellzahlen

Die Absolutwerte der polymorphkernigen Leukozyten (PMN), Monozyten und Lymphozyten ließen sich aus der Leukozytenzahl (WBC) und dem prozentualen Anteil im Differentialblutbild errechnen (Gleichung 1). Die Werte der Lymphozytensubpopulationen wurden aus der absoluten Lymphozytenzahl und dem prozentualen Anteil fluoreszierender Zellen berechnet (Gleichung 1 und 2).

$$\text{Gleichung 1: } \frac{\text{WBC (1/}\mu\text{L)}}{100} \times \% \text{ der Zelle A }^{\alpha)} = \text{Zelle A (1/}\mu\text{L)}$$

$\alpha)$ Lymphozyten, Monozyten, PMN (Differentialblutbild)

1) Großes Forschungsmikroskop, Kurzpaßfilter KP 600, Anregungsfilter 200, Öl-Dunkelfeldkondensor, Carl Zeiss, Oberkochen

$$\text{Gleichung 2: } \frac{\text{Lymphozyten (1/\mu l)}}{100} \times \% \text{ der Zelle B } \beta = \frac{\text{Zelle B (1/\mu l)}}{\text{Zelle B (1/\mu l)}}$$

β) T3-, T4-, T8-, B-Lymphozyten (Immunfluoreszenz)

Die Zytozentrifugenpräparate dienten der Kontrolle der Verunreinigung des mononukleären Konzentrats mit Granulozyten. Waren mehr als 15 % polymorphkernige Leukozyten im Präparat zu finden, so wurde die Berechnung der Absolutzahlen der Lymphozytensubpopulationen entsprechend korrigiert (8).

Zur weiteren Auswertung und deren graphischer Darstellung wurde der präoperative Absolutwert gleich 100 Prozent gesetzt, die darauffolgenden postoperativen Werte dementsprechend auf den Ausgangswert in Prozent korreliert.

Um eine statistische Berechnung zu ermöglichen, wurde die postoperative Beobachtungszeit in Intervallen zusammengefaßt: 1.-3. postoperativer Tag, 4.-7. postoperativer Tag und 8.-14. postoperativer Tag.

b) Statistik

Für die Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen den Zellpopulationen in beiden Patientenkollektiven diente der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test und das Bonferroni-Verfahren (71).

Die Hochrechnung der Überlebensrate der Patienten erfolgte nach der "actuarial method" (35).

C. **ERGEBNISSE** =====

I. Überlebenszeit

Die Überlebensrate der Magenkarzinompatienten, die kombiniert splenektomiert wurden, war im ersten postoperativen Jahr deutlich ($p < 0,05$) höher (Abbildung 1). Nach 2 Jahren lebten von 61 gastrektomierten und splenektomierten Patienten noch 5, von 37 nur gastrektomierten noch 2 Patienten. Einige der Patienten ($n=4$) entzogen sich nach Entlassung aus der Klinik den postoperativen Kontrollen.

Eine weitere Unterteilung der Patientengruppen in die einzelnen Tumorstadien I - IV (UICC-Klassifikation) für eine statistische Bewertung war nicht möglich, da die Fallzahlen in den Untergruppen zu gering waren. Doch zeigte sich, daß sich die Stadien I und II sowie die Stadien III und IV zusammenfassen ließen. Auch bei dieser Berechnung war die Überlebensrate der kombiniert splenektomierten Patienten sowohl im Tumorstadium I und II als auch III und IV signifikant ($p < 0,01$) höher (Abbildung 2).

Den Berechnungen der Überlebensraten der Gesamtgruppe lag der Informationsstand von Dezember 1984, denen der Überlebensraten der Stadien I und II bzw. III und IV das Datenmaterial von Dezember 1985 zugrunde.

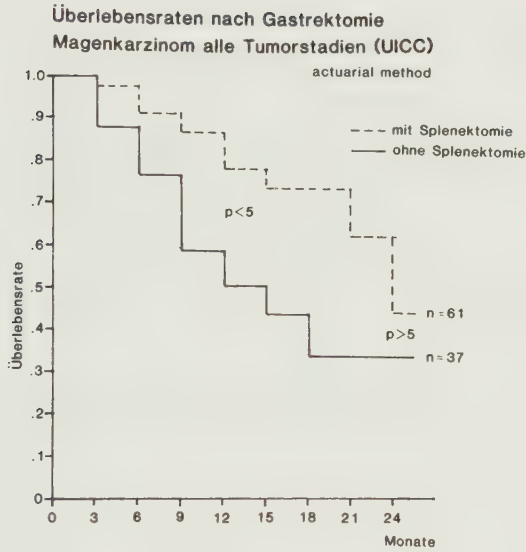


Abbildung 1: Überlebensrate aller Magenkarzinompatienten (n=98)

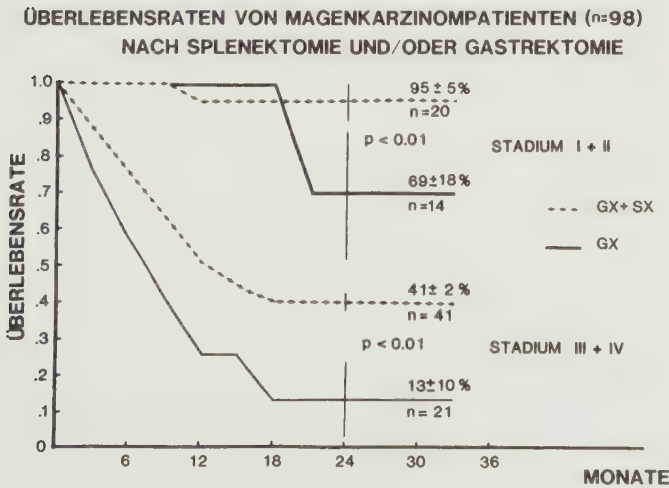


Abbildung 2: Überlebensrate der Magenkarzinompatienten des Tumorstadiums I und II (n=34) bzw. III und IV (n=62)

II. Komplikationsrate, Letalität

Die Letalität war in der kombiniert splenektomierten Gruppe mit 4,6 % (n=3) gegenüber 0 % der gastrektomierten erhöht. Die Komplikationsrate ist Tabelle 5 zu entnehmen, in welcher lediglich die häufigsten Ereignisse aufgeführt wurden.

Tabelle 5: Postoperative Komplikationsrate und Letalität der Magenkarzinompatienten (n=102)

	GX (n=37)	GX SX (n=65)
Subphrenischer Abszess	1 (2,7 %)	6 (9,2 %)
Peritonitis	0	4 (6,2 %)
Sepsis	0	3 (4,6 %)
Anastomoseninsuffizienz	4 (10,8 %)	7 (10,7 %)
Pneumonie	3 (8,2 %)	12 (18,4 %)

Letalität	0	3 (4,6 %)
-----------	---	------------

Die Unterschiede der Komplikationsraten und der Letalität zwischen den gastrektomierten und kombiniert splenektomierten Patientenkollektiven war statistisch nicht signifikant. Nach zusätzlicher Entfernung der Milz traten bei 18,4 % der Patienten Pneumonien auf, gegenüber den 8,2 % nach alleiniger Gastrektomie deutlich häufiger. Während Anastomoseninsuffizienzen in beiden Gruppen gleich oft zu finden waren, zeigten die splenektomierten Patienten eine geringfügig höhere Anfälligkeit für subphrenische Abszesse, Peritonitis und Sepsis.

III. Ausstriche, Leukozytenzahlen

Die postoperativen Verläufe der Lymphozyten, polymorphkernigen Leukozyten (PMN) und Monozyten stellten sich in den ersten 14 Tagen nach Operation wie folgt dar (Abbildung 3).

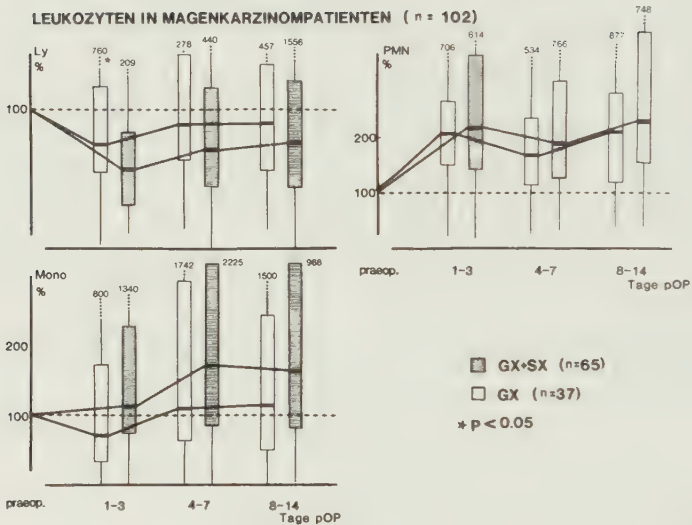


Abbildung 3: Leukozyten der Magenkarzinompatienten (n=102)

1. Lymphozyten

Die Zahl der Lymphozyten fiel sowohl in der gastrektomierten als auch in der kombiniert splenektomierten Gruppe unmittelbar nach Operation unter den präoperativen Ausgangswert (Abbildung 3) ab. Dieser wurde in den 14 postoperativen Tagen nicht wieder erreicht. Vergleicht man die beiden Gruppen miteinander, so war der Lymphozytenabfall in der kombiniert splenektomierten

Gruppe in den ersten 3 Tagen nach Operation statistisch bedeutsam ($p < 0,05$).

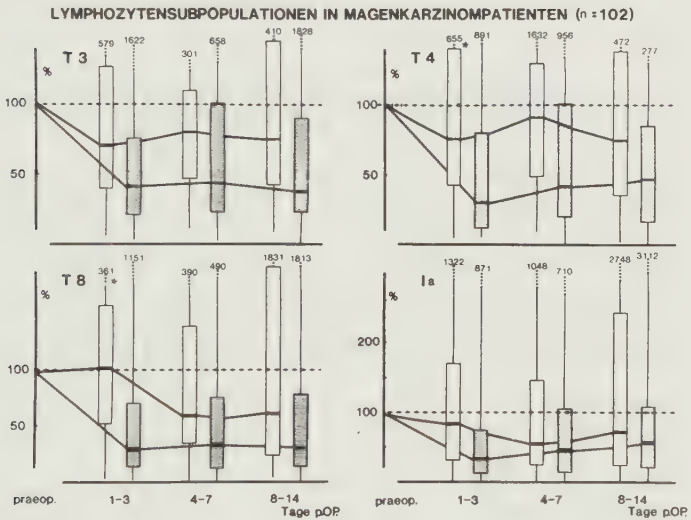


Abbildung 4: Die Lymphozytensubpopulationen in den Magenkarzinompatienten (n=102)

a) Gesamt-T-Zellen (T3)

Die Werte der T3 positiven Lymphozyten verhielten sich wie die aller Lymphozyten (Abbildung 4). Sie fielen ebenfalls nach der Operation ab. Der Unterschied in beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant.

b) Helfer-, Inducer-T-Zellen (T4)

Der postoperative Abfall der T4-Zellen nach Splenektomie war signifikant ($p < 0,05$) (Abbildung 4).

c) Suppressor-, Zytotoxische T-Zellen (T8)

Im gastrektomierten Patientengut lag der erste postoperative Wert (1.-3. Tag) auf dem des Ausgangsniveaus, während der der kombiniert splenektomierten Gruppe signifikant ($p < 0,05$) abgefallen war. Erst im weiteren Verlauf nahmen die Zellzahlen der Gastrektomierten ab (Abbildung 4).

d) B-Zellen (Ia)

Die Kurve des postoperativen Verhaltens der B-Zellen gleicht der der Gesamt-T-Zellen (Abbildung 4).

e) Nachuntersuchungen

Nur bei wenigen der Magenkarzinompatienten ($n=38$) konnte nach der stationären Behandlung eine Blutprobe gewonnen werden. Da sich die Patienten nicht immer an den vorgegebenen Zeitplan des Tumornachsorgeprogramms hielten, war ein statistischer Vergleich der Daten der

gastrektomierten Gruppe (n=13) mit denen der kombiniert splenektomierten (n=25) nicht möglich.

2. Polymorphkernige Leukozyten und Monozyten

Unmittelbar nach Operation kam es bei allen Patienten zu einer Granulozytose, die in dem Beobachtungszeitraum von 14 Tagen bestehen blieb (Abbildung 3). Die Anzahl der Granulozyten war nach Milzextirpation tendenziell höher.

Die Monozytenwerte variierten nach alleiniger Gastrektomie in den 14 postoperativen Tagen nur geringfügig.

Im ersten Zeitintervall (1.-3. Tag) war die Zahl der Monozyten in bezug auf den Ausgangswert niedriger, in der zweiten postoperativen Woche minimal erhöht.

Im Gegensatz dazu führte die zusätzliche Resektion der Milz zu einem deutlichen Anstieg der Monozyten ab dem 4. postoperativen Tag über das präoperative Niveau hinaus, der bis zum 14. postoperativen Tag bestehen blieb.

Statistisch gesehen bestanden weder bei den Granulozyten noch bei den Monozyten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

IV. Randomisierung

Die zellulären Veränderungen jener Patienten (n=52), die vor Operation streng randomisiert worden waren, waren nahezu identisch mit denjenigen des Patientengesamtkollektivs. In den ersten 3 postoperativen Tagen waren bei den splenektomierten Patienten (n=20) sowohl die Helfer-, Inducer-T-Zellen als auch die Suppressor-, Zytotoxischen T-Zellen im Vergleich zu den gastrektomierten Patienten signifikant ($p < 0,05$) reduziert. Die T3- und Ia-positiven Lymphozyten beider Patienten-Gruppen unterschieden sich ebensowenig wie die Lymphozyten (Abbildungen 5 und 6). Diese waren im Gesamtkollektiv nach Milzextirpation signifikant ($p < 0,05$) reduziert (Abbildung 3).

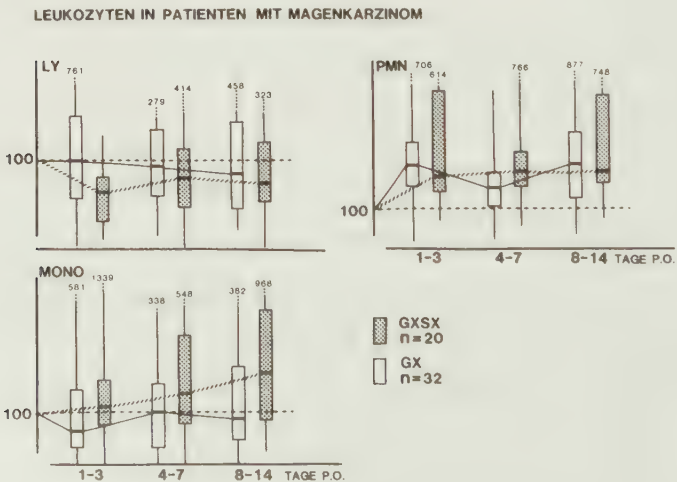


Abbildung 5: Leukozyten in Patienten mit Magenkarzinomen
- randomisiertes Kollektiv (n=52)

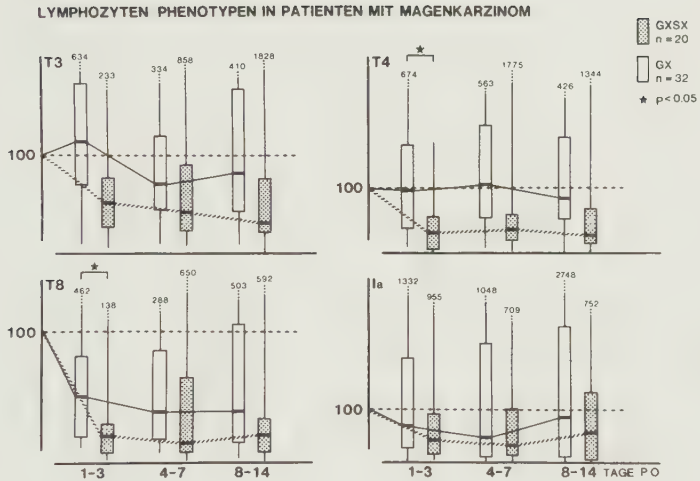


Abbildung 6: Lymphozytensubpopulationen in Magenkarzinom-patienten - randomisiertes Kollektiv (n=52)

V. Milzgewebe, Feinnadelaspirationszytologie

1. Milzlymphozyten

Nur bei 23 von 65 entnommenen Milzen stand ein Gewebestück zur immunologischen Untersuchung zur Verfügung.

Die Lymphozytensubpopulationen in den Milzen von Patienten verschiedener Tumorlokalisationen bzw. -stadien des Karzinoms wiesen keinen Unterschied auf (Tabelle 6).

Tabelle 6: Lymphozytensubpopulationen von Patienten (n=23) mit Magenkarzinomen unterschiedlicher Lokalisation und Ausdehnung

Tumorkalisation und -stadium		OKT 3 [%]	OKT 4 [%]	OKT 8 [%]	a-Ia [%]
Cardia I + II	(n=3)	43,3 ± 11,0	27,0 ± 2,6	20,7 ± 9,0	16,3 ± 12,2
Cardia III + IV	(n=6)	21,8 ± 14,0	14,5 ± 8,6	10,0 ± 4,8	5,7 ± 6,4
Corpus/Antrum I + II	(n=5)	33,2 ± 10,1	20,8 ± 6,5	13,6 ± 7,1	17,2 ± 14,2
Corpus/Antrum III + IV	(n=9)	36,0 ± 13,4	22,9 ± 8,6	13,8 ± 5,8	13,4 ± 6,7

Tabelle 7: Lymphozytensubpopulationen in den Milzen von Organspendern (n=9)

	OKT 3 [%]	OKT 4 [%]	OKT 8 [%]	a-Ia [%]
	25,3 ± 11,2	15,8 ± 10,6	10,9 ± 7,8	17,2 ± 12,4

Die Kontroll-Milzen von Organspendern (n=9) zeigten ähnliche Lymphozytenverteilungsmuster wie die der Karzinompatienten (Tabelle 7).

2. Mononukleäre Zellen in Feinnadelaspiraten

In 15 Fällen wurde Feinnadelbiopsiematerial aus den Milzen entnommen. Eine zytologisch-immunologische Untersuchung war bei insgesamt 6 dieser Biopsien möglich, da nur mit diesen genügend Zellmaterial aspiriert worden war. Die Patienten (n=6) wurden in Tabelle 8 einzeln aufgeführt. Zum Vergleich werden die Prozentwerte der mononukleären Zellen aus Blut und Milzgewebe einander gegenübergestellt.

Die Werte von Feinnadelbiopsien und Milzgewebe stimmten bei keinem der Patienten in allen Lymphozytensubpopulationen überein. In einem Fall entsprachen die Prozentsätze der mononukleären Zellen in der Milz denen des peripheren Bluts, was anhand der Zytozentrifugenpräparate verifiziert werden konnte.

Tabelle 8: Mononukleäre Zellanteile aus Feinnadelbiopsiematerial (FNB), Milzgewebe und peripherem Blut von splenektomierten Magenkarzinompatienten (n=6)

Patient	Immunfluoreszenzpräparate			Zytozentrifugenpräparate			
	FNB	Milz	Blut	Lymph. (%)	FNB	Milz	Blut
D.E.							
OKT 3 (%)	30	30	43		11	31	58
OKT 4 (%)	14	18	25	Seg. (%)	74	39	14
OKT 8 (%)	60	36	17	Stab. (%)	6	6	2
a-Ia (%)	26	27	15	Mono (%)	9	17	8
				Lgl (%)	1		3
				Plasma (%)	-	-	1

R.J.

OKT 3 (%)	21	22	53	Nicht verwertbar!
OKT 4 (%)	20	8	18	
OKT 8 (%)	9	12	18	
a-Ia	6	6	4	

Fortsetzung Tabelle 8

Patient	Immunfluoreszenzpräparate			Zytozentrifugenpräparate		
H.R.	FNB	Milz	Blut	FNB	Milz	Blut
OKT 3 (%)	35	0	31	Lymph. (%)	48	67
OKT 4 (%)	18	22	43	Seg. (%)	40	1
OKT 8 (%)	31	38	39	Stab. (%)	4	-
a-Ia (%)	21	2	1	Mono (%)	6	8
				AL (%)	-	16
				Lgl (%)	-	7
				Plasma (%)	1	-
K.G.						
OKT 3 (%)	25	34	26	Lymph. (%)	19	90
OKT 4 (%)	29	24	30	Seg. (%)	64	8
OKT 8 (%)	16	2	12	Stab. (%)	-	3
a-Ia (%)	1	2	2	AL (%)	-	-
				Lgl (%)	-	-
				Plasma (%)	-	1

Fortsetzung Tabelle 8

Patient	Immunfluoreszenzpräparate			Zytozentrifugenpräparate		
	FNB	Milz	Blut	FNB	Milz	Blut
S.H.						
OKT 3 (%)	40	14	29	Lymph. (%)	28	63
OKT 4 (%)	10	26	60	Seg. (%)	69	24
OKT 8 (%)	24	22	22	Stab. (%)	4	-
a-Ia (%)	6	0	6	Mono (%)	6	7
				AL (%)	-	3
				Lgl (%)	-	3
W.A.						
OKT 3 (%)	2	37	14	Nicht verwertbar!		
OKT 4 (%)	-	12	30			
OKT 8 (%)	15	24	9			
a-Ia	0	14	0			

Legende: S präoperativ entnommen

Lymph.	Lymphozyten	AL	Aktivierter Lymphozyt
Seg.	Segmentkernige Granulozyten	Lgl	"Large granular lymphocyte"
Stab.	Stabkernige Granulozyten	Plasma	Plasmazelle
Mono	Monozyten		

D. DISKUSSION
=====

I. Überlebenszeit

In der Literatur werden die Überlebenszeiten nach Gastrektomie und kombinierter Splenektomie widersprüchlich diskutiert (22, 39, 40, 57, 58, 60, 85, 86, 90, 99). Ein Vergleich mit den hier vorliegenden Ergebnissen ist schwierig, da die 5-Jahres-Überlebenszeit der Patienten unserer Studie noch nicht überblickt werden kann.

Die meisten der hier zu erörternden Studien stammen von japanischen Autoren. Bis auf eine einzige (90) sind alle retrospektiv erstellt. Abgesehen von der eingeschränkten Aussagekraft retrospektiver Erhebungen ist das untersuchte Patientengut der jeweiligen Studien inhomogen. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach unterschiedlichen Kriterien. Oft wurden nur wenige Patienten erfaßt, so daß die statistischen Angaben einer kritischen Überprüfung bedürfen.

Die Berechnung der Überlebenszeit erfolgte bei Yoshino und Haruyama (99), Demmel et al. (22) und in unserer Studie nach der "actuarial method" (35). Bei allen anderen Arbeit liegen - auch in statistischer Hinsicht - keine oder nur unvollständige Angaben vor.

Den Stadieneinteilungen der Karzinome lagen in den oben

zitierten Arbeiten die Richtlinien der UICC-Klassifikation (92) zugrunde, ansonsten wurden die Patienten nach anderen Schemata (31) eingeteilt. Sugimachi et al. (86) beschrieben nur kurativ operable Karzinompatienten (n=77). In einigen Studien (84, 93) wurden keine Informationen zum Stadium der Erkrankung gegeben.

Bei der Operationsmethode gab es, sofern diese überhaupt angeführt wurde, weitere Unterschiede. Yoshino et al. (93), Sugimachi et al. (86), Miwa und Orita (58) geben keine Auskunft über die Art der Gastrektomie oder das Rekonstruktionsverfahren. Kishimoto und Koga (39) und Koga et al. (40) resezierten zusätzlich zum Magen noch andere Abdominalorgane (Pankreasschwanz, Colon, Leber, etc.), manchmal wurde der Magen nur teilreseziert. Lediglich Suehiro et al. (85) schlüsselten ihr Patientengut detailliert nach Operationstechnik und Rekonstruktionsverfahren auf.

Maruyama (53) beschrieb, daß nicht nur das Rekonstruktionsverfahren selbst, sondern auch die Histologie der Karzinome die Überlebensprognose der Patienten entscheidend beeinflusste. Kein anderer der genannten Autoren gab Hinweise auf die Histopathologie oder das Grading der Malignome in den operierten Patienten.

Beim Vergleich der Studien untereinander muß noch ein anderer Aspekt berücksichtigt werden: Die Ätiologie der Magenkarzinome in Japan und in europäischen Ländern

scheint verschieden zu sein (6, 21, 72). Sowohl Ernährungsgewohnheiten als auch Umwelteinflüsse spielen offensichtlich eine Rolle. Epidemiologischen Untersuchungen zufolge erkrankten Angehörige unterschiedlicher ethnischer Gruppen verschieden häufig an Magenmalignomen (6, 21). Aus Tierversuchen weiß man, daß je nach Induktionsart von Tumoren im Versuchstier die Malignität der Geschwülste unterschiedlich hoch war (4, 12). Ähnliche Gesetzmäßigkeiten wären auch beim Menschen denkbar.

Dem Alter der Patienten scheint größere Bedeutung für die postoperative Überlebenszeit zuzukommen als bislang angenommen (9). Vereinfacht läßt sich sagen: Je älter die Patienten, desto kürzer war die Überlebenszeit nach chirurgischer Intervention (53). Leider fanden sich Altersangaben nur in wenigen der zitierten Studien. Die von Sugimachi et al (86) und Miwa et al. (57) beschriebenen Patienten wurden schon während ihres stationären Aufenthaltes zytostatisch behandelt, so daß diese Daten nur unter Vorbehalt mit den übrigen zu vergleichen sind.

Die Überlebensraten der Magenkarzinompatienten unserer Studie ließen erkennen, daß die splenektomierten Patienten im Vergleich zu den ausschließlich gastrektomierten länger lebten. Diese Aussage traf nicht nur für

das Gesamtkollektiv zu, sondern auch für die Teilkollektive der Tumorstadien I und II bzw. III und IV.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der Überlebenszeiten in einigen größeren Studien (Tabelle 9).

Orita et al. (60) berichteten über einen günstigen Einfluß der Splenektomie bei nicht fortgeschrittenem Karzinom (Stadium I und II). Die splenektomierten Patienten zeigten eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate. Obwohl der Unterschied statistisch nicht signifikant war, stellt sich die Frage, ob ein Vergleich der beiden Patientengruppen überhaupt zulässig war. Aufgrund der geringen Fallzahlen (GX SX Stadium I : n=2!) war die Aussage dieser Autoren eher als Tendenz zu werten. Dieselbe Studie zeigte, daß die Milzextirpation bei Patienten des Stadiums III die Prognose wesentlich verschlechterte ($p < 0,05$).

Demmel et al. (22) beobachtete bei Patienten mit Tumoren des Stadiums II nach Splenektomie eine signifikante ($p < 0,01$) Verlängerung der Überlebenszeit, bei Patienten mit Tumoren im Stadium I, III und IV blieb diese unbeeinflußt. Miwa und Orita (58) fanden nach Entfernung der Milz im Stadium IV der Erkrankung eine Steigerung der 5-Jahres-Überlebenszeit. In der randomisierten Studie von Toge et al. (90) wurde die 2-Jahres-Überlebensrate nach Splenektomie von 50,8 % auf 68,4 % - bezogen

Tabelle 9: Literaturübersicht zur Bedeutung der Splenektomie beim Magenkarzinom

Autor	Stadium	Patientenzahl	Überlebens- zeit	%	Besonderheiten
Orita et al., 1977 (60)	I	GX n = 62	5 J.	87,1	
		GXSX n = 2		100	
	II	GX n = 9		77,1	
		GXSX n = 83		88,9	
	III	GX n = 145		41,4	} p < 0,05
		GXSX n = 33		21,2	
	IV	GX n = 99		11,1	
		GXSX n = 45		2,2	
Kishimoto et al., 1979 (39)	I - IV	GX n = 55	5 J.	46,3	Teilresektion des Magens
		GXSX n = 58		36,2	und anderer Organe
	III + IV	GX n = 43		39,9	
		GXSX n = 46		26,4	
Sugimachi et al., (86)	--	ps- GX n = 7	5 J.	80,0	Chemotherapie in 43 %
		ps- GXSX n = 7		80,0	aller Fälle
		ps+ GX n = 23		50,0	
		ps+ GXSX n = 40		34,0	
		ps+ GX n = 23	4 J.	63,0	} p < 0,05
		ps+ GXSX n = 40		36,0	

Fortsetzung Tabelle 9

Autor	Stadium	Patientenzahl	Überlebens- zeit	%	Besonderheiten
Koga et al., 1981 (40)	I - IV	LK- GX n = 12		83,0	
		LK- GXSX n = 21		59,0	
	I + II	N ₁ GX n = 10,0		53,0	
		N ₁ GXSX n = 11		62,0	
	III	GX n = 55	5 J.	48,0	
		GXSX n = 61		31,0	
Miwa und Orita, 1983 (58)	I + II	GX --		86,0	
		GXSX --		65,0	
	III	GX n = 34		20,0	
		GXSX n = 27		41,0	
	IV	GX n = 28	5 J.	26,3	
		GXSX n = 32		30,8	
Miwa et al., (57)	III + IV	GX n = 7		7,1	
		GXSX n = 16		14,3	
	III	GX n = 49	4 J.	23,7	Chemotherapie,
		GXSX n = 70		27,0	Immun-Therapie
	III	GX --		28,9	
		GXSX --		26,3	

Fortsetzung Tabelle 9

Autor	Stadium	Patientenzahl	Überlebens- zeit	%	Besonderheiten
Toge et al. (90)	I - IV	GX n = 29	2 J.	50,8	
		GXSX n = 35		68,4	
	III	GX		11,7	
		GXSX		51,3	
Yoshina und Haruyama, 1984 (99)	I - IV	GX n = 125	5 J.	61,3	} p < 0,05
		GXSX n = 122		47,4	
	I	GX --		85,8	} p < 0,05
		GXSX --		68,8	
Suehiro et al., 1984 (85)	I - IV	GX n = 50	5 J.	23,8	Organresektion in n = 21 der Patienten, Chemotherapie
		GXSX n = 53		21,9	
Demmel et al., 1986 (22)	I	GX n = 15	5 J.	80,0	Teilresektion des Magens
		GXSX n = 24		100,0	
	II	GX n = 21		0,0	} p < 0,03
		GXSX n = 57		54,0	
	III	GX n = 19		27,0	
		GXSX n = 85		22,0	
	IV	GX n = 41		7,0	
		GXSX n = 83		0,0	

auf alle Tumorstadien — und im Tumorstadium III und IV nach Milzentfernung von 11,7 % auf 51,3 % gesteigert. Die eigenen Befunde bestätigten diese Ergebnisse. Die von Orita et al. (60) im Stadium I und II nach Milzresektion beschriebene erhöhte Überlebensrate wurde bei unseren Karzinompatienten auch gefunden.

Andere Aussagen machten Yoshino und Haruyama (99), die nach Splenektomie eine Verschlechterung der Prognose fanden. Sie beschrieben eine deutlich ($p < 0,05$) höhere Überlebensrate beim Belassen der Milz im Organismus, die insbesondere im Stadium I der UICC-Einteilung offensichtlich wurde. Leider machten sie keine Angaben über die Anzahl der Patienten mit diesen lokal begrenzten Tumoren.

Sugimachi et al. (86) berichteten über den Vorteil der Gastrektomie gegenüber dem kombinierten Resektionsverfahren. Bei Patienten mit Tumoringfiltration der Serosa war der Unterschied in der Überlebenszeit statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu sahen die Autoren die Gastrektomie bei gleichzeitiger Splenektomie als günstiger an, wenn bereits die ersten Lymphknotenstationen (N1) befallen waren.

Die übrigen Autoren (39, 85) gaben weder dem einen oder anderen Operationsverfahren den Vorzug. Ihre Gegenüberstellung zeigte keine bedeutsamen Unterschiede bei der Überlebenszeit (Tabelle 9).

Ob die Verlängerung der Überlebenszeiten nach Splenektomie in den oben zitierten Arbeit damit zu erklären war, daß durch die Resektion der Milz Metastasen in den Lymphknoten im Hilusbereich entfernt wurden, bleibt im folgenden zu diskutieren. Kishimoto und Koga (1979) fanden in 23 % der entnommenen Milzen Metastasen in den Hiluslymphknoten (39), Koga et al. (40) in 28 % von 68 Patienten "positive" Lymphknoten. Auch Yoshino und Mitarbeiter (92) zeigten, daß in 13 % ihrer Resektionspräparate die Hiluslymphknoten von Tumorzellen befallen waren. Dieser Prozentsatz zeigte sich auch bei den Patienten von Demmel et al. (18). Die eigenen Patienten (n=65), die splenektomiert wurden, waren in letztgenannter retrospektiver Studie miteingeschlossen. Eine gesonderte Auswertung der histologischen Befunde erfolgte nicht, da davon ausgegangen wurde, einen ähnlichen Prozentsatz von Lymphknotenmetastasen zu finden.

Interessant war die Untersuchung von Yoshino und Haruyama (99), die die Splenektomie der alleinigen Resektion der Milzhilus-Lymphknoten bei Magenkarzinompatienten gegenüberstellten. Es zeigte sich, daß bei diesen Patienten die Überlebensrate nach ausschließlicher Entfernung der Lymphknoten signifikant gesteigert werden konnte. Kritisch ist jedoch zu dieser Aussage anzumerken, daß keine Angaben vorliegen, wieviel Prozent der Resektionspräparate nachweislich Tumormetastasen enthielten. Die

Autoren selber räumten ein, daß die splenektomierten Patienten ein fortgeschritteneres Tumorstadium aufwiesen. Man weiß, daß nicht nur die Infiltrationstiefe des Tumors die Häufigkeit regionaler Lymphknotenmetastasen bestimmt (76). Vielleicht beruhte die schlechtere Prognose nach Milzresektion auf der Anwesenheit von Metastasen an anderer Stelle.

Was die längeren Überlebenszeiten der eigenen Patienten des Tumorstadiums I und II (n=14) nach Gastrektomie und Splenektomie betrifft, so konnte davon ausgegangen werden, daß diese nicht durch die Entfernung von Tumormaterial in Form von Hiluslymphknotenmetastasen bewirkt wurden. Dieses ergibt sich aus der Einteilung der UICC (92) (ebenso wie aus der der Japanese Research Society for Gastric Cancer (31)): Ein Magenkarzinom wird bereits dann als Tumorstadium III eingestuft, wenn die Lymphknotengruppen der Milz (N2) befallen sind. Andererseits war die Metastasierung in diese Lymphknoten bei Patienten des Stadiums I und II nach alleiniger Gastrektomie nicht mit Sicherheit auszuschließen, da, wenn überhaupt, nur einige Lymphknoten des Hilus zum intraoperativen Staging reseziert wurden. Im Organismus verbleibende Lymphknotenmetastasen verkürzen die Überlebenszeiten der Patienten und würden eine Erklärung für die schlechtere Prognose nach Gastrektomie geben.

Eine Vorstellung über den Prozentsatz von Metastasen im

Milzhilusbereich in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors gibt die Arbeit von Bengmark et al. (7). Je weiter distal der Tumor im Magen lag, desto seltener fanden sich "positive" Lymphknoten. In unserer Untersuchung war dieser Befund nur von geringerem Wert, da die Lokalisationen der Karzinome in beiden Patientenkollektiven miteinander vergleichbar waren.

II. Komplikationsrate, Letalität

Die postoperative Komplikationsrate - hinsichtlich Art und Häufigkeit - wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Die ersten 30 Tage nach der Operation galten dabei als Beobachtungszeitraum (22, 39). Sowohl chirurgische - wie subphrenische Abszesse, Anastomosensuffizienzen, Wundheilungsstörungen - als auch nicht chirurgische Komplikationen wie Lungenembolien, Pneumonien, Pleuraergüsse - wurden unterschieden (1, 9, 22, 23, 39, 77, 97). Im Laufe der Jahre war es möglich, die Komplikationsrate, insbesondere die chirurgische, wesentlich zu senken (39, 77).

Das Risiko einer postoperativen Komplikation nach kombinierter Splenektomie, so behaupten einige Autoren (58, 85), war nicht höher als nach Gastrektomie. Auch unsere Patienten zeigten keine signifikant höhere Inzidenz

von chirurgischen und sonstigen Komplikationen nach zusätzlicher Milzextirpation. Anastomoseninsuffizienzen, schon von den Chirurgen des letzten Jahrhunderts in ihrer Bedeutung erkannt (77), waren in beiden Gruppen unserer Studie gleich häufig anzutreffen. In der retrospektiven Studie von Demmel et al. (22) und Suehiro et al. (85) traten die Nahtinsuffizienzen an den Anastomosen nach Gastrektomie und Splenektomie öfter auf, der Unterschied war jedoch im Vergleich zur Gastrektomie nicht bedeutsam. Nach Miwa und Orita (58) waren die Nahtdehiszenzen nach Gastrektomie häufiger erkennbar. Demmel et al. (22) stellten bei ihren Patienten eine höhere Komplikationsrate nach Resektion der Milz fest. Es waren sowohl die allgemeinen wie Pneumonien als auch die "rein" chirurgischen Komplikationen - wie Sepsis, Abszesse - signifikant ($p < 0,01$) erhöht. Alle anderen, bereits genannten Arbeiten geben nur ungenügend Auskunft über die postoperativen Zwischenfälle und Komplikationsraten bei ihren Magenkarzinompatienten.

Da eine hohe Komplikationsrate eine gesteigerte Letalität bewirken kann, konnte mit der Reduzierung der postoperativen Komplikationen auch die Sterblichkeit in den letzten Jahren verringert werden (9, 39). Die Verbesserung der Operationstechniken, die optimierte prä- und postoperative Versorgung der Patienten, die Antibiotikaprophylaxe und die Intensivmedizin hatten entschei-

dend dazu beigetragen (77). Die Angaben zur postoperativen Letalität schwanken je nach Autor zwischen 4 % (1,6 % - 4,6 %) (39, 85, 97, 99) und 13,4 % (1, 9). Die Splenektomie schien dabei keinen wesentlichen Einfluß auszuüben (1, 9, 39, 85, 97, 99). Diese Angaben stimmen ungefähr mit unseren Ergebnissen überein. Dort lag die Sterblichkeit nach Milzextirpation bei 4,6 % gegenüber 0 % nach Gastrektomie allein. Eine deutlich höhere Klinikletalität von 22,3 % fand sich in der retrospektiven Studie von Demmel et al. (22).

Interessant in diesem Zusammenhang ist die zeitliche Koinzidenz zwischen der Splenektomie und dem Auftreten von Komplikationen. Die folgenden Erkenntnisse wurden bei Patienten gewonnen, deren Milzen aus verschiedenen Gründen, also nicht nur wegen eines Magenmalignoms, entfernt wurden. Während die chirurgischen Komplikationen früh auftraten, manifestierten sich die allgemeinen Komplikationen überwiegend erst nach Wochen oder Jahren (82). In einem tierexperimentellen Modell konnten Chaudry et al. (15) zeigen, daß 4 - 6 Std. nach Milzentfernung die Phagozytosefähigkeit in einigen Organen deutlich vermindert war. Diese reduzierte Makrophagenaktivität wurde auch in der Lunge beobachtet. Es wäre denkbar, daß auch beim Menschen nach Splenektomie die Aktivität der Alveolarmakrophagen erniedrigt ist. Dieses würde die Anfälligkeit Splenektomierter für pulmonale Infekte er-

klären die im übrigen auch in unserem Patientengut gefunden wurde. Funktionelle Tests hinsichtlich der zellulären Immunität oder der Makrophagenaktivität bei den eigenen Patienten wurden nicht durchgeführt.

Eine andere Studie (23) beschrieb ein großes Komplikationsrisiko bei Splenektomien im Rahmen großer Abdominaleingriffe. Dieses lag insbesondere dann vor, wenn dabei "Organsysteme", wie der Gastrointestinaltrakt, eröffnet wurden (64). Gerade bei ausgedehnten Bauchoperationen mit Milzresektion war die Wahrscheinlichkeit einer Sepsis ebenso hoch wie nach einem Polytrauma oder bei immunsupprimierten Patienten (23, 64).

Das Risiko einer Komplikation bei einem einfachen, lediglich zur Milzentfernung führenden Trauma war dagegen vergleichsweise gering (64).

Andere Studien, einige wurden in diesem Zusammenhang bereits besprochen (23, 64), beschäftigten sich mit der Splenektomie und ihren Folgen bei verschiedenen Erkrankungen (82, 87). Ihre Aufmerksamkeit galt dabei nicht der operativen Therapie des Magenkarzinoms, vielmehr stellten die Patienten wegen der Häufigkeit der Milzresektion geeignete Studienobjekte dar.

Sullivan et al. (87) beschrieben, daß bei Patienten mit ernsten Grunderkrankungen gehäuft Komplikationen auftraten (M. Hodgkin, hämatologische Erkrankungen, Malignome), ihr Immunsystem also per se geschwächt war. Auch beim

Magenkarzinom wurde über eine verminderte zellvermittelte und humorale Immunität bei Tumorprogredienz berichtet (10, 59).

Ein zusätzlicher, eventuell nur kurzfristiger Ausfall der Milzfunktionen in solchen immundefizienten Patienten würde die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Komplikation nach Gastrektomie und Splenektomie potenzieren. Um so erstaunlicher war deshalb die relativ niedrige Komplikationsrate bei Karzinompatienten der Stadien III und IV, die wir und auch andere Autoren in ihren Studien fanden.

III. Zelluläre und humorale Veränderungen im peripheren Blut

Zelluläre Veränderungen waren sowohl nach Gastrektomie als auch nach Gastrektomie und Splenektomie zu beobachten. Diese waren bei bestimmten Leukozyten nach zusätzlicher Milzentfernung deutlicher ausgeprägt.

1. Leukozytenzahlen

In der Folge beider Operationen kam es zu einer Leukozytose, die sich in einer postoperativen Zunahme der Granulozyten und der Monozyten unserer Patienten mani-

festierte.

Bei einer gleichzeitigen Abnahme der Lymphozytenzahlen im venösen Blut stellten die segmentkernigen Granulozyten und ihre Vorstufen den prozentual größten Teil der peripheren weißen Blutzellen nach Operation.

Es ist bekannt, daß sowohl die allgemeine Narkose als auch das chirurgische Trauma bei operativen Eingriffen einen Anstieg der Leukozytenzahlen bewirkt (20). Cullen und van Belle (20) führten diesen auf einen gesteigerten Einstrom von neutrophilen Granulozyten in die Blutbahn und einen Anstieg der Lymphozyten im Blut zurück. Ebenso wurden adrenerge Substanzen als Ursache diskutiert (83).

Nach Splenektomie, so wurde bereits früher berichtet, war die Leukozytose stärker ausgeprägt (47). Landmann et al. (44) beschrieben eine Leukozytose bei Patienten, die im Mittel von 77 Monaten nach Milzentfernung untersucht wurden.

2. Lymphozyten

Die Gesamtlymphozyten waren bei unseren Untersuchungen im postoperativen Verlauf während der ersten drei Tage nach kombinierter Splenektomie signifikant ($p < 0,05$) ernied-

rigt. Dasselbe gilt für die T4--Helfer-/Inducerlymphozyten und die T8--Suppressor-/Zytotoxische Lymphozyten. Auch bei den T3-Zellen, die 95 % aller peripheren T-Lymphozyten darstellen (84), und den Ia-positiven B-Zellen wurde eine Reduzierung der Werte im Blut im ersten Zeitintervall (1.-3. Tag) nach kombinierter Operation beobachtet. Diese Abnahme war aber im Vergleich zu den Zellzahlen der nur gastrektomierten Patienten statistisch unbedeutsam.

Leider gibt es in der Literatur bislang noch keine Forschungsberichte, die sich mit den Veränderungen der Lymphozyten und ihrer Subpopulationen im venösen Blut unmittelbar nach Splenektomie und/oder Gastrektomie beschäftigen haben.

Die von uns beschriebenen Veränderungen der Gesamtlymphozytenzahlen nach Splenektomie werden in der Studie von Takahashi und Fujimoto (88) bestätigt. Sie fanden bei ihren Patienten am 2. postoperativen Tag ein maximales Absinken der peripheren Lymphozytenzahlen im heparinisierten Vollblut. Gleichzeitig mit dieser kurzfristigen "Lymphopenie" ergab sich eine verminderte PHA-Stimulation der Lymphozyten und eine reduzierte Hautreaktion auf PHA. Diese Beobachtungen wurden nicht nur bei Operationen aufgrund eines Magenkarzinoms gemacht, der Abfall der Lymphozyten wurde auch von beiden Autoren

nach Gastrektomie bei benignen Erkrankungen und nach Splenektomie bei Hypersplenismus gefunden. Nach Probelaparatomie bei inoperablen Magenkarzinomen zeigten sich - im Gegensatz dazu - keine ausgeprägten Zellveränderungen. In derselben Studie wurde ein quantitativer Unterschied der Lymphozytenzahlen zwischen Gastrektomie und kombinierter Splenektomie, nicht zuletzt wegen der geringen Patientenzahlen (GXSX: n=8, GX: n=11), nicht bestätigt. Im Widerspruch zu unseren Befunden wurde der präoperative Ausgangswert in diesem Krankengut nach 14 Tagen wieder erreicht (88). Diese Untersuchungen von Takahashi und Fujimoto sowie die bei eigenen Patienten gefundenen Veränderungen im peripheren Blut deuten darauf hin, daß jeder große abdominelle Eingriff den Abfall von Lymphozyten bewirkt. In diesem Zusammenhang dürfte eine vermehrte Ausschüttung von Catecholaminen - ebenfalls als Ursache einer Lymphozytopenie bekannt (93) - durch die perioperative psychische Belastung und die Schmerzreize der Magenkarzinompatienten für die niedrigen Lymphozytenwerte in der postoperativen Phase mitverantwortlich sein.

Das signifikante Absinken ($p < 0,05$) der Lymphozyten bei unseren kombiniert splenektomierten Magenkarzinompatienten im Vergleich zu den nur gastrektomierten läßt sich am besten dadurch erklären, daß mit der Milz dem Organismus viele immunkompetente Lymphozyten entzogen wurden. Diese enthält nach einer Schätzung

von Pabst (62) 15 % aller Lymphozyten eines gesunden Erwachsenen (450×10^9 Lymphozyten), davon sind etwa 55 % B- und 40 % T-Zellen (63).

Der in den ersten drei Tagen nach Milzresektion gefundene signifikante Abfall ($p < 0,05$) der T4- und T8-Lymphozyten ließe sich, analog zur Abnahme der Gesamtlymphozyten, daraus ableiten, daß mit der Milz auch diese Subpopulationen entfernt wurden. Obwohl die Eliminierung der T8-Zellen aus dem peripheren Blut unmittelbar nach Operation (im Vergleich zu den T4-Zellen) bei den Splenektomierten deutlicher in Erscheinung trat — diese Zellen sanken nach alleiniger Gastrektomie erst am 4. postoperativen Tag ab — fanden wir in dem Milzgewebe der splenektomierten Patienten nicht vermehrt T-Suppressor-, Zytotoxische Lymphozyten (Tabellen 5 und 6).

Eine langfristig anhaltende Lymphozytose wurde nach Splenektomie sowohl aufgrund von Magenkarzinomen als auch von anderen Indikationen beschrieben (58, 88). Landmann et al. (44) beschrieb eine Zunahme der T-Zellen um 73 % und der B-Zellen um 300 %. Millard und Banerjee (55) beobachteten bei 40 % ihrer Patienten in einem Zeitraum von 1 - 3 Monaten nach Splenektomie normale Werte für T- und B-Zellen, bei den übrigen 60 % waren die T- oder B-Zellen zahlenmäßig erhöht, bei wenigen (9 %) beide Lymphozytenarten. Trotz erhöhter T-Zellzahlen bei den

meisten Patienten dieses Kollektivs blieb die PHA-Stimulation normal. Bei eigenen 38 Patienten, welche sich im Mittel von 141 (36 - 335) Tagen nach Milzentfernung zur Nachuntersuchung einfanden, war in 15 Fällen eine Lymphozytose zu beobachten. Letztere war nach unserer Definition dann gegeben, wenn die Lymphozytenabsolutwerte der Patienten über dem präoperativen Ausgangswert lagen. Es wurden erhöhte Werte zwischen 120 % und 400 % notiert. Bei 9 Patienten lagen nach zusätzlicher Entfernung der Milz normale Werte vor. Lediglich einer der nachuntersuchten Patienten zeigte 55 Tage pOP einen um 60 % reduzierten Ausgangswert, so daß bei mehr als der Hälfte der Patienten eine überschießende Kompensation des kurzfristigen Zellverlustes erfolgte. Dagegen fanden sich in dem nachuntersuchten gastrektomierten Kollektiv keine Auffälligkeiten.

In der Studie von Sieber et al. (79) zeigten sich erniedrigte T4- und B-Zellwerte bis zu 7 Jahren nach der Operation. Dieselbe Untersuchung wies bei den Patienten (n=7), deren Splenektomie 2 - 24 Tage zurücklag, im mononukleären Konzentrat eine signifikante Zunahme "spontan Immunglobulin sezernierender" B-Lymphozyten nach. Gleichzeitig lag bei den Untersuchten eine reduzierte Stimulation der B-Zellen mit PWM vor. Die Arbeiten von Miller und Baker (56) und Baker et al. (3) zeigten ein

vermindertes Ansprechen der Lymphozyten auf PHA in dem Zeitraum von 10 - 16 Tagen nach Milzentfernung. Dies wurde von den Autoren auf die Anwesenheit von Suppressor-makrophagen zurückgeführt, während Sieber und Mitarbeiter (79) die abnormale Stimulation der B-Zellen den zahlenmäßig erniedrigten T4-Lymphozyten zuschrieben. In ihrem Patientengut normalisierte sich diese Hyporeaktivität nach ungefähr 2 Jahren. Die japanischen Studien über Gastrektomie und/oder Splenektomie geben keine ausreichende Information über die Veränderungen der Zellulären Immunität, lediglich Miwa und Orita (58) berichteten bei Stadium IV-Magenkarzinompatienten über eine Zunahme der PPD-Hautreaktion nach Splenektomie. Den präoperativen Anteilen immunkompetenter Zellen im peripheren Blut wurde in unseren Untersuchungen keine Bedeutung beigemessen. Sowohl Sanz et al. (73) als auch Watanabe et al. (95) zeigten, daß Patienten mit Magenkarzinomen hinsichtlich der Lymphozytenwerte individuellen Schwankungen unterworfen waren. Bei einigen der Patienten wurde eine extreme Lymphopenie beschrieben (73, 87). Dabei wurden insbesondere sehr niedrige T4-Werte im Tumorstadium IV im venösen Blut beobachtet (95), während sich die T8-Zellfraktion in diesen Untersuchungen nicht verändert hatte. Diese Befunde und auch der von uns beschriebene Abfall der T4-Lymphozyten nach Splenektomie könnten die durch die Splenektomie erhöh-

te Suszeptibilität der Patienten für Komplikationen und Infektionen nach Gastrektomie und Splenektomie erklären.

3. Polymorphkernige Leukozyten (PMN)

Bei unseren Patienten trat in beiden Kollektiven eine postoperative Zunahme der polymorphkernigen Leukozyten (PMN) auf. Die Anzahl dieser Zellen war nach Gastrektomie und Splenektomie geringfügig höher. Bei einigen Patienten mit ausgeprägter Granulozytose nach Extirpation der Milz wurde die Funktion der PMN mit Hilfe der Chemo-lumineszenzmethode untersucht. Als Kontrolle dienten Granulozyten der nur gastrektomierten Patienten. Es zeigte sich nach Splenektomie eine Verminderung der Aktivität, bezogen auf dieselbe Anzahl von PMN (50). Eine mögliche Erklärung für den Funktionsverlust nach Splenektomie wäre die Zunahme der überalterten Granulozyten im peripheren Blut. Sowohl die durchschnittliche Lebensdauer eines Granulozyten von 2 Tagen (96) als auch die Tatsache, daß bereits im physiologischen Zustand täglich viele der 55 - 70 % aller peripheren Leukozyten

(5000 - 9000/mm³) (14) in der Milz abgebaut werden, bestätigen diese Vermutung. Die Milz ist maßgeblich an der Eliminierung alter Zellen ("Zellmauserung") beteiligt (28, 89). Der plötzliche Ausfall der Milz müßte zu einem sprunghaften Anstieg der Granulozyten im Blut führen, bis der Abbau der funktionsgeminderten Zellen an anderer Stelle vorgenommen würde (z.B. in der Leber). Tatsächlich wurde ein kontinuierlicher Anstieg der PMN bei den splenektomierten Patienten gefunden. Die reduzierte Granulozytenaktivität gemessen als Chemolumineszenz könnte aber ebenso auf den Ausfall von Milzfunktionen zurückzuführen sein, die die Funktion dieser peripheren Blutzellen auf noch unbekannte Weise modulieren. Andere Autoren fanden eine Erniedrigung des von der Milz produzierten Tuftsins im Serum splenektomierter Patienten (16). Dieser humorale Faktor moduliert die Phagozytoseaktivität der Granulozyten sowie anderer Phagozyten (16).

Die Studie von Peters et al. (65) zeigte, daß die Milz eine Speicherfunktion für Granulozyten besitzt. Mit Hilfe von radioaktiven ¹¹¹In wurden die Granulozyten markiert und eine Transitzeit für die Milz von 8,6 - 11 min errechnet. Das lymphoretikuläre Gewebe der Milz war in diesen Untersuchungen entscheidend an der Rezirkulation der Granulozyten im menschlichen Körper beteiligt. So wiesen die Autoren darauf hin, daß circa

die Hälfte aller an Oberflächen haftenden Granulozyten in der Milz angesiedelt waren und mit dem zirkulierenden Granulozytenpool im dynamischen Gleichgewicht standen. Diesen Ergebnissen zufolge müßte man nach Entfernung der Milz eine kurzzeitige Granulozytopenie im venösen Blut erwarten. Dieses ließ sich, wenn überhaupt, bei den eigenen Patienten nur unmittelbar (im Zeitintervall von Minuten) nach Extirpation der Milz durch wiederholte Zählungen der Leukozyten im peripheren Blut nachweisen. Vielleicht würde ein abrupter Verlust von Granulozyten durch die Splenektomie auch nicht nachzuweisen sein, da die Granulozytenwerte aufgrund von Narkose und Catecholaminen ohnehin erhöht sind (20, 83). Was die Zahl der PMN im Blut von Patienten betrifft, deren Splenektomie länger zurückliegt, sei auf die Untersuchungen von Landmann et al. (44) verwiesen. Diese fanden normale Werte bei ihren Patienten. In unseren nachuntersuchten Splenektomierten (n=25) hatten zwei Personen eine Granulozytose, die aber in keinem Zusammenhang mit der Operation stehen muß. Bereits ein banaler Infekt würde eine Erklärung bieten.

4. Monozyten

Die Anzahl der Monozyten war nach Gastrektomie und Splenektomie ebenfalls verändert. Im peripheren Blut wurde dies in den ersten 14 Tagen nach dem operativen Eingriff durch einen Anstieg der Monozyten über das Ausgangsniveau deutlich. 4 Tage nach der Operation lagen die Monozytenwerte 60 % über dem Ausgangswert. Bei den 25 nachuntersuchten Patienten war in 13 Fällen eine Monozytose nachweisbar (36 - 335 Tage pOP).

Andere Autoren beobachteten in ihrem Krankengut ebenfalls eine Zunahme dieser Zellen (41, 43, 44). Sie war zwar zahlenmäßig vermehrt, ihre "antibody dependant cell-mediated cytotoxicity" (ADCC) jedoch vermindert (43).

Der Anstieg der Monozyten scheint durch den Ausfall von Milzfunktionen verursacht zu sein, denn durch die Autotransplantation von Milzgewebe war dieser teilweise reversibel (44).

5. Überblick

Die im peripheren Blut nach Splenektomie kurz- oder langfristig gefundenen verschiedenen humoralen und zellulären Veränderungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Es kam sowohl zu einem kurzzeitigen Abfall der Lymphozyten in der Peripherie (47, 88), zur verminderten Bildung von Antikörpern, nicht adäquater Produktion von Tuftsin und Properdin (16, 18, 28), als auch zur einge-

schränkten Monozytenfunktion (41) und Änderung im Komplementsystem (17). Diese Veränderungen würden nicht nur die von einigen Autoren beschriebene erhöhte Komplikationsrate von splenektomierten Patienten erklären, sondern könnten auch eine fragliche Rolle bei der verminderten Überlebenszeit spielen. Bei unserem kombiniert splenektomierten Patientenkollektiv wurde jedoch keine signifikante Zunahme der Komplikationen gefunden. Auch die Überlebenszeit war nach zusätzlicher Milzentfernung gesteigert.

Andere wissenschaftliche Arbeiten zeigten demgegenüber, daß nach Splenektomie die Antikörperbildung ungestört verlief (87) und das Komplementsystem keineswegs beeinträchtigt war (43). Es wurde sogar eine Zunahme der "natural-killer"-Aktivität beschrieben (26).

Diese Gegenüberstellung verschiedener Ergebnisse verdeutlicht, daß sich die von uns beobachteten klinischen Parameter, insbesondere die höheren Überlebensraten nach Splenektomie, nicht eindeutig durch die Veränderung humoraler oder zellulärer Verhältnisse erklären lassen. Die meisten der hier zitierten Studien untersuchten ohnehin nur den Einfluß der Splenektomie an Traumapatienten oder an Patienten, die nicht an einem Malignom erkrankt waren.

Deshalb können diese Befunde nur unter Vorbehalt mit den Ergebnissen unserer Studie verglichen werden.

IV. Milzlymphozyten - Phänotypen

Die Markierung der Milzlymphozyten mit monoklonalen Antikörpern sollte dazu beitragen, Informationen über die Verteilung der Lymphozytensubpopulationen in Milzen von Magenkarzinompatienten zu erhalten. Über das Verteilungsmuster der Lymphozyten im Milzgewebe sollte letztlich das Ausmaß des Verlustes bestimmter Lymphozytenpopulationen nach Splenektomie abgeschätzt und mit den Befunden im peripheren Blut korreliert werden.

Ausgehend von Tierversuchen (45, 46, 54, 60) und den Arbeiten von Korusu et al. (42) und Toge et al. (90) wurde angenommen, in den Milzen von Magenkarzinompatienten vermehrt Suppressorzellen zu finden. Unser besonderes Augenmerk galt dabei den T8 positiven Suppressor-T-Lymphozyten, deren supprimierende Wirkung im Magenkarzinompatienten große Bedeutung zugeschrieben wurde

(42). Der monoklonale Antikörper OKT 8 markiert allerdings sowohl T-Suppressor als auch zytotoxische T-Zellen. Bis heute ist es leider nicht möglich, beide T8-Zellen voneinander morphologisch zu differenzieren. Unsere Ergebnisse machen deutlich, daß hinsichtlich der Lymphozytensubpopulationen zwischen den Milzen der Magenkarzinompatienten (n=23) und der Organspender (n=9) keine qualitativen Unterschiede bestanden. Auch waren die Lymphozyten in den Milzen von Patienten verschiedener Magenkarzinom-Stadien ähnlich verteilt.

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß sich die Lymphozytensubpopulationen in der Milz unter Tumorstadium nur geringfügig änderten. Sowohl die Lokalisation des Primärtumors als auch die Ausdehnung des Karzinoms hatten keinen Einfluß auf die Zusammensetzung der Milz-Lymphozyten.

Reinecke und Pabst (70) fanden ähnliche Zellzahlen in den Milzen von Patienten (n=9), die aufgrund eines Magenkarzinoms splenektomiert worden waren. Abweichungen zu unseren Ergebnissen gab es bei den T4-Zellen und den B-Zellen. So wurde von den Autoren eine niedrige T4-Fraktion ($8,6 \pm 1,4$ %) gefunden, die auch das T4/T8-Verhältnis von $0,62 \pm 0,2$ erklärte. Die B-Lymphozyten lagen bei ungefähr 50 %, mehr als der Hälfte höher als in den Milzen unserer Patienten. Die Berechnungen, nur an 3 Milzen erstellt, schränken die Validität der Aussage ein.

Bemerkenswert an der Arbeit von Reinecke und Pabst war die Beobachtung, daß die Milz ihrer zellulären Zusammensetzung entsprechend Lymphozyten an die Blutbahn abgab. Die in den Milzen von Magenkarzinompatienten erwartete erhöhte T-Suppressorzell-Fraktion konnte weder durch die eigenen Untersuchungen noch durch die von Reinecke und Pabst (70) gewonnenen Ergebnisse bestätigt werden.

V. Feinnadelaspirationszytologie

Die Ergebnisse verdeutlichen, daß die Lymphozyten in dem Feinnadelbiopsiematerial sowohl aus dem Milzgewebe als auch aus dem peripheren Blut stammen. Bei einem der Patienten war die Übereinstimmung der Feinnadelaspirationszytologie mit den mononukleären Zellen des Bluts durch die zusätzlichen Zytozentrifugenpräparate gesichert.

Das Milzgewebe wird von einem hohen Blutvolumen (100 ml/100 g x min) durchströmt (63). Seine Funktion als Blut-speicher wird von einigen Autoren (65, 89) diskutiert. Eine Aspiration von Blut bei einer Biopsie ist aus diesen Gründen unumgänglich.

Die funktionelle Anatomie der Milz läßt erkennen, daß, je nachdem wo die Feinnadelbiopsie erfolgt, eine unterschiedliche Zusammensetzung der T-Helfer, T-Suppressor-

und B-Lymphozyten im Biopsiematerial vorzufinden ist. So zeigen sich in der periarteriolären Begleitscheide vorwiegend T4-Lymphozyten, während die rote Pulpa fast ausschließlich T8-Lymphozyten beherbergt (62, 63). Eine verlässliche, reproduzierbare Aussage über die Komposition der Milzlymphozyten mittels Feinnadelaspirationszytologie ließe sich durch eine standardisierte Technik oder durch mehrmaliges Biopsieren derselben Milz erreichen. In unserem Krankengut konnte in nur 6 Fällen die Auswertung der Feinnadelbiopsien vorgenommen werden, so daß es zur endgültigen Klärung, ob diese Methode ein zuverlässiges Mittel zur Beurteilung der Milzlymphozyten darstellt, aus statistischen Gründen noch weiterer Biopsien bedarf.

In Tierversuchen konnten zelluläre Veränderungen in Milzen unter Tumorstadium durch die Feinnadelbiopsie beobachtet werden (48, 49, 94). Die Zellzahl in der Milz stieg unter Tumorstadium um das 5-fache an. Die T-Lymphozyten zeigten periodische Schwankungen, die durch Ein- und Auswanderung dieser Zellen erklärt wurden (48). Ähnlich wie die Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten in der Milz der Maus gespeichert werden, fanden auch einige Autoren bei der Milz des Menschen diese Speicherfunktionen vor (63, 65, 87). Es wurde beschrieben, daß auch im Menschen Lymphozyten in der Milz gebildet und gespeichert werden (63), von wo sie - je nach Bedarf - in das venöse Blut abgegeben werden. Pabst (61, 62, 63),

der auch in Zusammenarbeit mit Reinecke (70) viele dieser Untersuchungen durchführte, zeigte, daß 10 - 20mal mehr Lymphozyten durch die Milz zirkulieren als durch sämtliche Lymphknoten des Organismus.

Diese Befunde geben einen Einblick in das komplexe Geschehen auf zellulärer Ebene und die dynamischen Schwankungen immunkompetenter Zellen im Milzgewebe. Die Feinnadelbiopsie bei unseren Patienten gibt offensichtlich nur eine "Momentaufnahme" der Zellverhältnisse wieder. Beim Menschen läßt sich die Veränderung der Milzzellen unter Tumorwachstum, analog den im Tiermodell gewonnenen Einsichten, nicht studieren. Während im Tierversuch die Tumorinokulation genau zeitlich determiniert werden kann, ist der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Tumorzellen, die im weiteren Verlauf das infiltrativ wachsende Karzinom bilden, beim Menschen nicht nachvollziehbar. Selbst wenn es nachvollziehbar wäre, würde sich beim Menschen eine mehrmalige, in zeitlich festgelegten Abständen durchgeführte perkutane Biopsie wegen der Gefahr einer intraabdominellen Blutung verbieten.

Aufgrund unserer Ergebnisse wäre es sinnvoll, in einer prospektiven, randomisierten Studie nicht nur die morphologischen Veränderungen im peripheren Blut nach Gastrektomie und/oder Splenektomie zu verfolgen, son-

dern auch die immunkompetenten Zellen durch funktionelle Tests genau zu definieren. Dabei wären, zusätzlich zu den Lymphozyten in Blut und Milz, insbesondere die Monozyten und die Granulozyten auf postoperative Funktionsänderungen zu untersuchen.

E. ZUSAMMENFASSUNG
=====

Der Vergleich der beiden Operationsverfahren - Gastrektomie versus Gastrektomie und Splenektomie - bei 102 Magenkarzinompatienten zeigte bedeutsame Unterschiede.

Die Überlebensraten der Patienten mit kombinierter Splenektomie waren in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nach der Operation signifikant höher ($p < 0,01$). Die postoperative Komplikationsrate war in beiden Patientenkollektiven miteinander vergleichbar, jedoch waren die Splenektomierten geringfügig häufiger von pulmonalen und chirurgischen Komplikationen betroffen. Die Klinikletalität erwies sich nach zusätzlicher Milzentfernung mit 4,6 % ($n=3$) gegenüber 0 % bei alleiniger Gastrektomie als erhöht, war jedoch statistisch nicht signifikant verschieden.

Die Lymphozyten waren im peripheren Blut nach Milzex-tirpation kurzzeitig zahlenmäßig reduziert. Die T-Helfer-, Inducer-Lymphozyten und T-Suppressor-, Zytotoxischen Lymphozyten waren in den ersten drei postoperativen Tagen im Vergleich zu den entsprechenden Zellwerten nach Gastrektomie deutlich ($p < 0,05$) erniedrigt.

Die Monozyten und Granulozyten waren nach Splenektomie im postoperativen Verlauf gegenüber denen der nur gastrektomierten Patienten im venösen Blut erhöht.

Die Gegenüberstellung der Milzlymphozyten der Magenkar-

zinompatienten mit denen der Milzen von Organspendern ergab keine Anhaltspunkte für Unterschiede. In allen Milzen waren gleich viele T-Suppressor-, Zytotoxische Zellen zu finden. Auch der Vergleich der Lymphozytensubpopulationen der Milzen verschiedener Tumorstadien zeigte keine Differenzen. Ebenso wenig veränderte die Lokalisation der Tumoren das Lymphozytenverteilungsmuster des Milzgewebes.

Die Möglichkeit zur Bestimmung von Milzzellpopulationen mittels Feinnadelaspiration wurde an 15 Patienten erprobt.

Aufgrund unserer Ergebnisse — insbesondere die signifikant besseren Überlebensraten bei gleichzeitig unveränderten Komplikationsraten nach Gastrektomie und Splenektomie — sollte die Indikation zur Milzresektion in der Magenkarzinomchirurgie erneut überdacht werden.

F. BISHER VERÖFFENTLICHTE TEILASPEKTE VORLIEGENDER
=====

ARBEIT
=====

Lersch, C.; Höpp, H.; Hammer, C.; Schreiner, J.,
Lauterjung, L.; Brendel, W.; Heberer, G.

"Influence of splenectomy on the immune system of
patients with stomach cancer"

Verh. Dtsch. Krebs Ges. 5: 388; Gustav Fischer Verlag,
Stuttgart, New York, 1984

Höpp, H.; Lersch, C., Hammer, C., Schreiner, J.;
Brendel, W.; Lauterjung, L.

"Effect of splenectomy on the immune status of patients
with gastric cancer"

Langenbecks Arch. Suppl. Chir. Forum 1984: 385-387

Lersch, C., Schreiner, J., Demmel, N., Hammer, C.,
Finckenstein, J.v., Koller, J., Dirschedl, P., Krombach,
K., Günther, B., Brendel, W.

Monitoring of immunocompetent cells in the peripheral
blood of stomach cancer patients after splenectomy and
gastrectomy

J. Cancer Res. Clin. Oncol. (1985) 110: 225-229

Demmel, N., Lersch, C., Schreiner, J., Günther, B.,
Hammer, C., Koller, J.

Einfluß der Splenektomie auf klinischen und immunologi-
schen Verlauf beim Magencarcinom.

Influence of Splenectomy on Clinical and Immunological
Course in Gastric Carcinoma.

Langenbecks Arch. Suppl. Chir. Forum 1986: 125-129

Milzerhaltung in der Magenkrebschirurgie
Experimentelle Grundlagen

in: "Fortschritte in der Chirurgie", Band 3

W. Zuckerschwerdt Verlag, München, im Druck

G. LITERATURVERZEICHNIS
=====

- (1) Adashek, K., Sanger, J., Longmire, W.
Cancer of the Stomach
Ann. Surg. 1979, 189: 6-10

- (2) Baillou, G.
Gulielmi Ballonni Opera Medica Omnia; Studio et
opera m. Jacobi Thevart: Tom. I. Epidemiorum et
ephemeridum libri duo. Geneva, De Tournes. 1762,
12-13

- (3) Baker, C., Miller, C., Trunkey, D., Lim, R.
Identity of mononuclear cells which compromise
the resistance of trauma patients
J. of Surg. Res. 1979, 26: 478-487

- (4) Baldwin, R.
Immunological aspects of chemical carcinogenesis
Adv. Cancer Res. 1973, 18:1

- (5) Bard, D., Pilch, Y.
The role of the spleen in the immunity to a
chemically induced sarcoma in C3H mice
Cancer Res. 1969, 29: 1125-1131

- (6) Becker, N., Frenzel-Beyme, R., Wagner, G.
Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland
Springer Verlag 1984: 50 ff.

- (7) Bengmark, S., Domellöf, L., Olsson, A.
The role of splenectomy in stomach cancer operation
Digestion 1971, 4: 314-320

- (8) Bishop, G., Cosimi, A., Voynov, N., Whelchel, J.,
Wortis, H.
Effect of immunosuppressive therapy for renal
allografts on the number of circulating sheep red
blood rosetting cells
Transplantation 1975, 20: 123-129

- (9) Bittner, R., Schirrow, H., Butters, M., Roscher,
R., Krautzberger, W., Oettinger, W., Beger, H.
Total Gastrectomy
Arch. Surg. 1985, 120: 1120-1125

- (10) Blanca, I., Grases, P., Matos, M., Contreras, C.,
Ochoa, M., Wright, H., Bianco, N.
Immunology of Human Gastric Cancer: A preliminary
Report Cancer 1982, 49: 1810-1816

- (11) Böyum, A.
Isolation of mononuclear cells and granulocytes
from Human blood
Scand. J. of Clinical and Laboratory Investi-
gation, Supplement 1968, 21: 77-89

- (12) Bosombrio, R., Prelin, W.
Studies on the basis for diversity and time of
appearance of antigens in chemically induced
tumors
Natl. Cancer Inst. Monogr. 1972, 35:117

- (13) Broder, S., Waldmann, Th.
Medical progress - The suppressor-cell network in
cancer
New Engl. J. med. 1978, 299: 1281-1283, 1335-1341

- (14) Bucher, O.
Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie
des Menschen
Verlag Hans Huber, Bern 1977: 188-192

- (15) Chaudry, I., Tabata, Y., Schleck, S., Baue, A.
Effect of splenectomy on reticuloendothelial
function and survival following sepsis
J. of Trauma 1980, 20: 649-655

- (16) Chu, D., Nishioka, K., El-Hagin, T., Hopfer, R.
Effects of tuftsin on postsplenectomy sepsis
Surgery 1985, 97: 701-706

- (17) Ciutiis de, A., Polley, M., Metakis, L., Peter-
son, C.
Immunologic defect of the alternate pathway-of-
complement activation postsplenectomy: A possible
relation between splenectomy and infection
J. Natl. Med. Ass. 1978, 70: 667-669

- (18) Constantopoulos, A., Najjar, V., Wish, J.,
Necheles, T., Stolbach, L.
Defective phagocytosis due to tuftsin deficiency
in splenectomized subjects
Am. J. Dis. Child 1973, 125: 663-665

- (19) Colmerauer, M.
Immunological enhancement of a murine allogenic
tumor in absence of the spleen
Cellular Immunology 1975, 20: 327-329

- (20) Cullen, B., van Belle, G.
Lymphocyte transformation and changes in leuco-
cyte count
Anesthesiology 1975, 43 (5): 563-569

- (21) Davis-Christopher
Textbook of surgery
Hrsg.: D.C. Sabiston, Jr. W.B. Saunders Company
Philadelphia 1981: 977-978
- (22) Demmel, N., Lersch, Ch., Schreiner, J., Günther, B., Hammer, C., Koller, J.
Einfluß der Splenektomie auf den klinischen und immunologischen Verlauf beim Magenkarzinom
Langenbecks Arch. Suppl. Chir. Forum 1986: 125-129
- (23) Dürig, M., Neff, U.
Frühkomplikationen der Splenektomie des Erwachsenen, Hrsg.: M. Dürig, F. Harder, in: Splenektomie und ihre Alternativen", Verlag Hans Huber, Bern 1985: 30-38
- (24) Eraklis, A., Kevy, S., Diamond, L., Gross, R.
Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood
New Engl. J. Med. 1967, 276 (2): 1225-1229
- (25) Fioravanti, L.
Il tesoro della vita humana: Diviso in libri quattro, L. II, cap. 8, Venetia, Apresso Gli Heredi di Melchior Sessa, 1570
- (26) Ferrante, A., Kiroff, G., Goh, D., Drew, P.
Elevated natural killer (NK) cell activity: A possible role in resistance to infection and malignancy in immunodeficient patients
Medical Hypotheses 1985, 16: 133-146

- (27) Ferrer, J., Mihich, E.
Effect of splenectomy on the regression of trans-
plantable tumors
Cancer Res. 1968, 28: 1116-1120
- (28) Harder, F.
Versuch einer Standortbestimmung
in: "Die Splenektomie und ihre Alternativen",
Hrsg. M. Dürig, F. Harder, Verlag Hans Huber,
Bern 1985: 113-116
- (29) Hellström, I., Hellström, K.
Studies on cellular immunity and its serum-media-
ted inhibition in Moloney-Virus-induced mouse
sarcoma
Int. J. Cancer 1969, 4: 587-600
- (30) Hellström, I., Hellström, K., Sjögren, H.
Serum mediated inhibition of cellular immunity to
methylcholanthrene - induced murine sarcomas
Cellular Immunology 1970, 1: 18-30
- (31) Japanese Research Society for Gastric Cancer
The general rules for the gastric cancer study in
surgery and pathology
Jap. Surgery 1981, 11: 127-139
- (32) Jessup, J., Pellis, N., Kahan, B.
The spleen as a source of nonspecific suppressor
cells in the tumor bearing mouse
J. of Surg. Res. 1980, 28: 460-465
- (33) Kager, P., Rees, P.
Splenic aspiration. Review of the literature
Trop. geogr. Med. 1983, 35: 111-124

- (34) Kager, P., Rees, P., Manguyu, F., Bhatt, K.,
Bhatt, S.
Splenic aspiration; Experience in Kenya
Trop. geogr. Med. 1983, 35: 125-131
- (35) Kalbfleisch, J., Prentice, R.
The statistical analysis of failure time data
Wiley, New York 1980
- (36) Kanayama, H., Oda, M., Karino, T., Yamone, T.,
Hamazoe, R., Osaki, Y., Shimizu, N., Maeta, M.,
Koga, S.
Immunological significance of splenectomy in
gastric cancer surgery
J. Japan. Surg. Soc. 1984, 9: 952-956
- (37) Kirk, R.
Roux-en-Y
World J. Surg. 1985, 9: 939-944
- (38) King, H., Schumacher, H.
Splenic studies: I. Susceptibility to infection
after splenectomy performed in infancy
Ann. Surg. 1952, 136: 239-242
- (39) Kishimoto, H., Koga, S.
Evaluation of gastrectomy combined with the
resection of other organs in the treatment of
gastric cancer
Jap. of Surg. 1979, 9: 173-179

- (40) Koga, S., Kaibana, N., Kimura, O., Nishidoi, H., Kishimoto, H.
Prognostic significance of combined splenectomy or pancreatico-splenectomy in total and proximal gastrectomy
Am. J. of Surg. 1981, 142, 142: 546-550
- (41) Kragballe, K., LanngNielsen, J., Solling, J., Ellegard, J.
Monocyte toxicity after splenectomy
Scand. J. Haematol. 1981, 27: 271-278
- (42) Kurosu, Y., Fukamachi, S., Tanaka, N., Nakanishi, H., Arai, T., Matsumoto, S., Yasui, E., Orita, K.
Effect of splenic mononuclear cells on autochthonous peripheral blood lymphocyte responses to mitogens in gastric cancer patients
J. Japan Surg. Soc. 1984, 9: 965-969
- (43) LanngNielsen, J., Buskjaer, L., Lamm, L., Solling, J., Ellegard, J.
Complement studies in splenectomized patients
Scand. J. Haematol. 1983, 30: 194-200
- (44) Landmann, R., Dürig, M., Gudat, F., Wesp, M., Harder, F.
Zelluläre Veränderungen im peripheren Blut nach Splenektomie und Replantation autologen Milzgewebes beim Erwachsenen
In: "Die Splenektomie und ihre Alternativen", Hrsg. M. Dürig, F. Harder, Verlag Hans Huber, Bern 1985

- (45) Lersch, Ch., Meyer, J., Hammer, C., Brendel, W.
Influence of asplenia and splenectomy on tumor
growth
J. Exp. Clin. Cancer Res. 1982, 1: 111-116
- (46) Lersch, Ch., Ganghof, O., Feifel, G., Hammer, C.,
Meyer, J.
Hat die Milz Einfluß auf das Tumorwachstum?
Chirurgisches Forum '82 für experiment. und klin.
Forschung, S. 117-121
Hrsg.: S. Weller, Springer, Berlin, Heidelberg,
New York 1982
- (47) Lersch, Ch., Höpp, H., Hammer, C., Schreiner, J.,
Lauterjung, L., Brendel, W., Heberer, G.
Influence of splenectomy on the immune system of
patients with stomach cancer
Verh. Dtsch. KrebsGes. 1984, 5: 388, Gustav
Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1984
- (48) Lersch, Ch., Thiel, M., Hammer, C., Krombach, F.,
Brendel, W.
Serial evaluation of absolute spleen cell numbers
in Lewis Lung tumor bearing mice
Cancer Investigation 1985, 3: 535-539
- (49) Lersch, Ch., Hammer, C., Thiel, M., Brendel, W.
Fine needle aspiration cytology of the spleen of
tumor bearing mice
Journ. of immunolog. methods 1984, 66: 307-312

- (50) Lersch, Ch., Schreiner, J., Demmel, N., Krombach, F., Dirschedl, P., Hammer, C., Carr, C., Finckenstein v., J., Günther, B.
Survival rates and immune status of stomach cancer patients after splenectomy
18. Dtsch. Krebskongreß, 1986, Abstract
J. Cancer Res. and Clin. Oncol. 1986, 111:84
- (51) Lewin, H., Gericke, D.
Über die Wirkung der Milzextirpation auf das Wachstum transplantabler Rattentumoren
Die Naturwissenschaften, 1974, 61:509
Springer Verlag
- (52) Likehite, V.
Immunological impairment and susceptibility to infection after splenectomy
JAMA 1976, 236: 1376-1377
- (53) Maruyama, K.
Surgical Treatment and end results of gastric cancer
National Cancer Center, Tokyo, 1985
- (54) Meyer, J., Argyris, B., Meyer, J.A.
Splenectomy, suppressor cell activity and survival time in tumor bearing rats
J. of Surg. Res. 1980, 29: 527-532
- (55) Millard, R., Banerjee, D.
Change in T and B blood lymphocytes after splenectomy
J. of Clin. Pathol. 1979, 32: 1045:1049

- (56) Miller, C., Baker, C.
Development of inhibitory macrophages after splenectomy
Transplant. Proc. 1979, 21: 1460
- (57) Miwa, H., Kojima, K., Ono, F., Kobayshi, T.,
Tsurumi, T., Hatosaki, A., Iijima, T., Orita, K.
Effect of splenectomy and immunotherapy on advanced gastric cancer associated with total gastrectomy
Jap. J. of Surg. 1983, 13: 20-24
- (58) Miwa, H., Orita, K.
Splenectomy combined with gastrectomy and immunotherapy for advanced gastric cancer
Acta Med. Okayama 1983, 37: 251-258
- (59) Orita, K., Miwa, H., Fukuda, H., Yumura, M.,
Uchida, Y., Mamnami, T., Konaga, E., Tanaka, S.
Preoperative cell-mediated immune status of gastric cancer patients
Cancer 1976, 38: 2343-2348
- (60) Orita, K., Konaga, E., Okada, T., Kunisada, K.,
Yumura, M., Tanaka, S.
Effect of splenectomy in tumor-bearing mice and gastric cancer patients
Gann 1977, 68: 731-736
- (61) Pabst, R.
Die Milz, ein überflüssiges Organ?
Med. Klinik 1981, 8: 210-216

- (62) Pabst, R.
Die funktionelle Anatomie der menschlichen Milz
in: "Die Splenektomie und ihre Alternativen",
Hrsg.: M. Dürig, F. Harder, Verlag Hans Huber,
Bern 1985: 15-18
- (64) Pate, J., Peters, T., Andrews, C.
Postsplenectomy complications
The American Surgeon 1985, 51: 437-441
- (65) Peters, A., Saverymuttu, S., Keshavarzian, A.,
Bell, R., Lavender, J.
Splenic pooling of granulocytes
Clinical Science 1985, 68: 283-289
- (66) Reinherz, E., Kung, P., Goldstein, G., Schloss-
man, S.
Separation of functional subsets of human T cells
by a monoclonal antibody
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1979, 76: 4061-4065
- (67) Reinherz, E., Kung, P., Goldstein, G., Schloss-
man, S.
A monoclonal antibody reactive with the human
cytotoxic/suppressor T cell subset previously
defined by a hetero-antiserum termed TH₂
J. of Immunol. 1980, 124: 1301-1307
- (68) Reinherz, E., Moretta, L., Ropre, M., Breard, J.,
Mingari, M., Cooper, M., Schlossman, S.
Human T lymphocyte subpopulations defined by Fc
receptors and monoclonal antibodies
J. exp. Med. 1980, 131: 969-974

- (69) Reinherz, E., Schlossman, S.
Regulation of the immune response-inducer and
suppressor T-lymphocyte subsets in human beings
New Engl. J. Med. 1980, 303: 370-373

- (70) Reinecke, G., Pabst, R.
Subsets of blood, spleen and recirculating lympho-
cytes in man
Clin. exp. Immun. 1983, 53: 672-678

- (71) Sachs, L.
Angewandte Statistik
Springer Verlag, 1984, Seite 94, Seite 394, Sei-
ten 230-238

- (72) Sandritter, W., Thomas, C.
Makropathologie
F.K. Schattauer Verlag 1981: 119

- (73) Sanz, M., Crisci, C., Hernandez, J., Subira, M.,
Voltas, J., Zornoza, G., Oehling, A.
Lymphocyte subpopulations in gastric cancer. Pre-
operative evaluation
Allerg. Immunopathol. 1978, 6: 415-422

- (74) Sampson, D., Grotelueschen, C., Kauffman, H.
The human splenic suppressor cell
Transplantation 1975, 20: 362-367

- (75) Sawyer, P., Lowenthal, R.
T-lymphocyte subsets following splenectomy for
trauma
IRCS Med. Sci. 1985, 13: 74-75

- (76) Schmiedt, W., Meyer, H.
Die prinzipielle Lymphadenektomie und Splenektomie
beim Magenkarzinom
in: "Das Magenkarzinom. Methodik klinischer Studien und therapeutischer Ansätze", Hrsg. Henning Rhode und Hans Troidl, Thieme Verlag 1984: 105-112
- (77) Schumpelick, V., Schreiber, H.
Entwicklung der Chirurgie des Magenkarzinoms
in: "Das Magenkarzinom. Methodik klinischer Studien und therapeutischer Ansätze", Hrsg. Henning Rhode und Hans Troidl, Thieme Verlag, 1984: 33-45
- (78) Seufert, R., Wenisch, H.
Bedeutung der Milzerhaltung beim Magenkarzinom
in: "Das Magenkarzinom. Methodik klinischer Studien und therapeutischer Ansätze", Hrsg. Henning Rhode und Hans Troidl, Thieme Verlag, 1984: 113-117
- (79) Sieber, G., Breyer, H.-G., Herrmann, F., Rühl, H.
Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in splenectomized patients
Immunobiol. 1985, 169: 263-271
- (80) Siegel, R.E.
Galen's system of physiology and Medicine
Verlag S. Karger, Basel, New York 1968: 258, 269-270
- (81) Snyderman, R., Pike, M.
Quantification of monocyte function in patients with cancer: Evidence for a tumor mediated dysfunction, in: "Augmenting Agents in Cancer Therapy", Raven Piers, New York 1981

- (82) Spirer, Z.
The role of the spleen in immunity and infection
Advanc. in Pediatr. 1980, 20: 55-88
- (83) Steel, C., French, E., Aitchison, W.
Studies on adrenaline-induced leucocytosis in
normal man
Brit. J. of Hematol. 1971, 21: 413-421
- (84) Stites, D., Stobo, H., Fudenberg, H., Wells, J.
Basic & Clinical Immunology, Large Medical Publi-
cations, Los Altos, CA USA, 1982: 233-250
- (85) Suehiro, S., Nagasue, N., Ogawa, Sasaki, Y.,
Hirose, S., Yukaya, H.
The negative effect of splenectomy on the progn-
osis of gastric cancer
Am. Surg. 1984, 148: 645-648
- (86) Sugimachi, K., Kodama, Y., Kumashiro, K., Kane-
matsu, T., Noa, S., Inokuchi, K.
Critical evaluation of prophylactic splenectomy
in total gastrectomy for the stomach cancer
Gann 1980, 71: 704-709
- (87) Sullivan, J., Ochs, H., Schiffman, G., Hammer-
schlag, M., Miser, J., Vichinsky, E., Wedgwood, R.
Immune response after splenectomy
The Lancet 1978, January 28
- (88) Takahashi, M., Fujimoto, S.
Clinical studies on the correlation between
immunologic status ant total gastrectomy with
splenectomy
Jap. of Surg. 1980, 10: 100-104

- (89) Tischendorf, F.
On the evolution of the spleen
Experientia 1985, 41: 145-152

- (90) Toge, T., Hamamoto, S., Itagaki, E., Nakane, H.,
Yajima, K., Hattori, T.
Analysis of suppressor cell activities in spleen
cells from gastric cancer patients and the effect
of splenectomy on the prognosis of gastric cancer
J. Japan Surg. Soc. 1984, 9: 961-964

- (91) Tung, G., Miller, C., Lim, R., Fisher, E.
Effect of splenectomy on patients' immunocompetent
leukocytes
Surg. Forum 28 1977: 337

- (92) Union Internationale Contre le Cancer
TNM classification of malignant tumors
Geneva 1982: 63-68

- (93) Union Internationale Contre le Cancer
TMN classification of malignant tumors
Geneva 1982: 13

- (94) Wallenberg v. H., Mainusch, P., Meyer, J.,
Hammer, C.
Der Einfluß der Milz auf das Wachstum von Tumoren
in Mäuselinien mit unterschiedlicher Milzgröße
Langenbecks Archiv Chir., Springer Verlag 1979:
169-173

- (95) Watanabe, T., Nakauchi, H., Kitaoka, H., Matsuki,
K., Okumura, K., Nomura, K., Takakura, K.
T-cell subsets in patients with gastric cancer
Oncology 1985, 42: 89-91

- (96) Weiss, Ch.
Funktion des Blutes
in: "Physiologie des Menschen", R. Schmidt,
G. Thews, Springer Verlag 1977: 331
- (97) Yan, C., Brooks, J.
Surgical management of gastric adenocarcinoma
Am. J. Surg. 1985, 149: 771-774
- (98) Yamagishi, H.
The role of the spleen in tumor bearing host:
II. The influence of splenectomy in mice
Jap. J. Surg. 1984, 14: 72-77
- (99) Yoshino, K., Haruyama, K.
Bedeutung der Splenektomie für die Lymphknoten-
ausräumung bei Magenkarzinom
Akt. Chri. 1983, 18: 81-84

ANHANG

=====

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. W. Brendel, der mich in sein Institut zuerst als Doktorand, dann als Assistent aufgenommen und mich für wissenschaftliche Arbeit begeistert hat.

Herrn Professor Dr. med. Dr. med. vet. C. Hammer für das Dissertationsthema und die hilfreiche Unterstützung.

Herrn Dr. C. Lersch, der sich außergewöhnlich eingesetzt hat und mir mit seiner Erfahrung beistand.

Herrn Professor Dr. B. Günther und Herrn Dr. N. Demmel, die eine gute Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern ermöglichten.

Frau P. Lenz und Frau B. Sonntag für die fleißige Arbeit im Labor.

L E B E N S L A U F
=====

23.5.1956	geboren in Köln Eltern: Georg Schreiner, Kaufmann Gertrud Schreiner, geb. Bauer
1963 - 1966	Volksschule in Rodenkirchen
1966 - 1975	Neusprachliches Gymnasium Köln-Roden- kirchen
10.6.1975	Abitur
1975 - 1976	Studienaufenthalt England und Frank- reich, 3 Monate Krankenpflegeprakti- kum
1976 - 1978	Studium der Geophysik an der Albert- Magnus-Universität Köln
1978 - 1981	Studium der Humanmedizin an der Tech- nischen Universität München
März 1981	Physikum
1981 - 1985	Studium der Humanmedizin an der Lud- wig-Maximilians-Universität München
März 1982	1. Staatsexamen Famulaturen: Dr. H. Weinhart, Bad Aibling, Allge- meinmedizin

Professor Dr. H. Moll, Krankenhaus
Neuwittelsbach, München, Innere Medizin
Dr. H. Franke, München, Chirurgie
Dr. H. Aubauer, Diakonissenanstalt,
Heßstraße, München, Chirurgie, Gynä-
kologie

November 1982 Beginn Doktorarbeit am Institut für
Chirurgische Forschung, Klinikum Groß-
hadern

März 1984 2. Staatsexamen

Praktisches Jahr.

Innere Medizin: Medizinische Klinik II,
Klinikum Großhadern

Chirurgie: Massachusetts General Hospi-
tal, Harvard Medical School, Boston,
USA

Urologie: Urologische Klinik und Poli-
klinik, Klinikum Großhadern

7.5.1985 3. Staatsexamen

15.5.1985 Approbation als Arzt

Januar, Juli 1985 Amerikanisches Medizinexamen FMGEMS

seit Juni 1985 Stipendiat des Boehringer Ingelheim
Fonds für Grundlagenforschung, Mit-
arbeit am Institut für Chirurgische
Forschung, Klinikum Großhadern

